CHIMIE FARMACEUTICĂ

VOLUMUL 1

MEDICINĂ UMANĂ

Scanned with OKEN Scanner

CHIMIE FARMACEUTICĂ

Volumul 1

Scanned with OKEN Scanner

© 1996 - Editura **ALL**

CHIMIE FARMACEUTICĂ
Gheorghe Dănilă

ISBN 973-9156-44-4

Toate drepturile rezervate Editurii **ALL.**

Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată
fără permisiunea scrisă a Editurii **ALL.**

Drepturile de distribuţie în străinătate
aparţin în exclusivitate editurii.

Copyright © 1996 by **B.I.C. ALL** srl.
All rights reserved.

The distribution of this book outside Romania, without
the written permission of **B.I.C. ALL** srl, is strictly prohibited.

Editura **ALL**

Bucureşti
Carol Knappe 20
☎ 312.79.90, 223.43.35 Fax: 312.77.95

Departamentul Distribuţie

Str. Hagi Ghiţă, nr. 57, Sect. 1
78208 - Bucureşti
☎ 665.37.45, 666.38.00, 223.32.44

Redactor: Emilia Stere

Tehnoredactare computerizată: Grigore Ioniţoiu

PRINTED IN ROMÂNIA

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Capitolul 1 **ANESTEZICE GENERALE** 1

1.1. ANESTEZICE DE INHALAȚIE 1
1.1.1. Protoxid de azot 1
1.1.2. Hidrocarburi 2
1.1.2.1. Cyclopropane 2
1.1.3. Derivați halogenați ai hidrocarburilor 2
1.1.3.1. Cloroform 3
1.1.3.2. Clorura de etil 4
1.1.3.3. Halothane 4
1.1.4. Eteri 5
1.1.4.1. Eter etilic 5
1.1.4.2. Eter vinilic 7
1.1.4.3. Methoxyflurane 7
1.1.4.4. Isoflurane 8
1.1.4.5. Enflurane 8
1.1.4.6. Desflurane 8

1.2. ANESTEZICE INTRAVENOASE 9
1.2.1. Derivați barbiturici și tiobarbiturici 9
1.2.1.1. Hexobarbital 9
1.2.1.2. Methohexital 10
1.2.1.3. Thiobutabarbital 10
1.2.1.4. Thiopental 10
1.2.2. Derivați ai acidului fenoxiacetic 11
1.2.2.1. Propanidid 11
1.2.3. Derivați cu structură sterolică 11
1.2.3.1. Hydroxydione Sodium Succinate 11
1.2.3.2. Alfaxalone 12
1.2.3.3. Alfadolon acetat 13
1.2.4. Derivați cu structuri diverse 13
1.2.4.1. Acid γ-hidroxi-butiric 13
1.2.4.2. Ketamine 14
1.2.4.3. Etomidate 14
1.2.4.4. Propofol 15

Capitolul 2 **HIPNOTICE ȘI SEDATIVE** 17

2.1. BROMURI 17
2.1.1. Bromura de amoniu 17
2.1.2. Bromura de potasiu 17
2.1.3. Bromura de calciu 17
2.1.4. Bromura de sodiu 18
2.1.5. Bromura de stronțiu 18

Scanned with OKEN Scanner

2.2. ALDEHIDE ŞI DERIVAŢI 18
2.2.1. Paraldehida. 18
2.2.2. Chloral hydrate. 18
2.2.3. Chloral Betaine. 19
2.2.4. Petrichloral. 20
2.2.5. Chloralodol 20
2.2.6. Triclofos sodium. 21

2.3. ALCOOLI 21
2.3.1. Chlorobutanol. 22
2.3.2. Ethclorvynol. 22
2.3.3. Hidrat de amilen 23
2.3.4. Methyl pentynol 24

2.4. IMIDE 24
2.4.1. Glutethimide. 24
2.4.2. Methyprylon. 25

2.5. UREIDE ACICLICE 26
2.5.1. Bromizovalum 26

2.6. DERIVAŢI BARBITURICI 27
2.6.1. Derivaţi barbiturici cu acţiune de lungă durată. 30
2.6.1.1. Barbital 30
2.6.1.2. Barbital sodium 30
2.6.1.3. Phenobarbital 31
2.6.1.4. Phenobarbital sodium 33
2.6.2. Derivaţi barbiturici cu durată medie de acţiune 34
2.6.2.1. Butalbital 34
2.6.2.2. Amobarbital 34
2.6.2.3. Amobarbital sodic 34
2.6.2.4. Aprobarbital. 35
2.6.2.5. Butabarbital sodium 35
2.6.2.6. Talbutal 35
2.6.3. Derivaţi barbiturici cu durată scurtă de acţiune 36
2.6.3.1. Pentobarbital sodium 36
2.6.3.2. Secobarbital sodium 36
2.6.3.3. Cyclobarbital 36
2.6.4. Relaţii între structura chimică şi acţiunea farmacologică a derivaţilor barbiturici 38

2.7. DERIVAŢI AI CHINAZOLONEI 38
2.7.1. Methaqualon 38
2.7.2. Etaqualone 39
2.7.3. Mecloqualone. 39

2.8. IMIDAZOPIRIDINE 40
2.8.1. Zolpidem 40
2.8.2. Alpidem. 42

Scanned with OKEN Scanner

2.9. DERIVAȚI AI BENZODIAZEPINEI ȘI TIENODIAZEPINEI 43
2.9.1. Nitrazepam 43
2.9.2. Flunitrazepam 44
2.9.3. Nimetazepam 45
2.9.4. Flurazepam 46
2.9.5. Doxefazepam 47
2.9.6. Quazepam 48
2.9.7. Temazepam 48
2.9.8. Haloxazalom 49
2.9.9. Estazolam 49
2.9.10. Triazolam 50
2.9.11. Brotizolam 51
2.9.12. Etizolam 52
2.9.13. Loprazolam 53

2.10. STRUCTURI DIVERSE 53
2.10.1. Zopiclone 53
2.10.2. Etodroxizin 54

Capitolul 3 **TRANCHILIZANTE 57**

3.1. DERIVAȚI AI 1,3-PROPANDIOLULUI 57
3.1.1. Meprobamat 58
3.1.2. Carisoprodol 59
3.1.3. Tybamat 60

3.2. DERIVAȚI AI DIFENILMETANULUI 60
3.2.1. Hydroxyzin 60

3.3. DERIVAȚI AI BENZODIAZEPINEI 62
3.3.1. Chlordiazepoxide 62
3.3.2. Diazepam 63
3.3.3. Oxazepam 64
3.3.4. Oxazepam succinat de sodiu 64
3.3.5. Medazepam 65
3.3.6. Bromazepam 66
3.3.7. Lorazepam 67
3.3.8. Nordazepam 68
3.3.9. Delorazepam 68
3.3.10. Fludiazepam 68
3.3.11. Pinazepam 69
3.3.12. Prazepam 69
3.3.13. Halazepam 71
3.3.14. Lormetazepam 71
3.3.15. Clorazepate dipotassium 72
3.3.16. Camazepam 72
3.3.17. Oxazolam 73

Scanned with OKEN Scanner

3.3.18. Cloxazolam 73
3.3.19. Ketazolam 74
3.3.20. Clotiazepam 74
3.3.21. Bentazepam 75
3.3.22. Midazolam 75
3.3.23. Alprazolam 76
3.3.24. Clobazam 76
3.3.25. Tofisopam 77

3.4. STRUCTURI DIVERSE 78
3.4.1. Benzoctamine 78
3.4.2. Perlapine 78
3.4.3. Etifoxine 79
3.4.4. Chlormezanone 79
3.4.5. Clomethiazole 80
3.4.6. Oxanamide 80
3.4.7. Mepiprazole 80

Capitolul 4 **NEUROLEPTICE 82**

4.1. DERIVAȚI AI FENOTIAZINEI 82
4.1.1. Derivați aminoalchilici ai fenotiazinei 83
4.1.1.1. Promazine 83
4.1.1.2. Chlorpromazine 84
4.1.1.3. Triflupromazine 86
4.1.1.4. Metapromazine 86
4.1.1.5. Acepromazine 87
4.1.1.6. Levomepromazine 87
4.1.1.7. Cyamemazine 88
4.1.1.8. Alimemazine 88
4.1.1.9. Promethazine 89
4.1.2. Derivați piperidilalchilici ai fenotiazinei 89
4.1.2.1. Thioridazine 90
4.1.2.2. Mesoridazine 90
4.1.2.3. Periciazine 91
4.1.2.4. Piperacetazine 92
4.1.2.5. Perimetazine 93
4.1.3. Derivați piperazinilalchilici al fenotiazinei 93
4.1.3.1. Prochlorperazine 93
4.1.3.2. Trifluoperazine 94
4.1.3.3. Thioproperazine 95
4.1.3.4. Butaperazine 96
4.1.3.5. Perphenazine 97
4.1.3.6. Fluphenazine 98
4.1.3.7. Fluphenazina decanoat 99
4.1.3.8. Acetophenazine 100
4.1.3.9. Carfenazine 100

Scanned with OKEN Scanner

4.1.3.10. Thiopropazate. 101
4.1.3.11. Dixyrazine 102
4.1.4. Derivați homopiperazinilalchilici ai fenotiazinei 103
4.1.4.1. Homofenazine 103

4.2. DERIVAȚI AI TIOXANTENEI 104
4.2.1. Chlorprothixene 104
4.2.2. Flupentixol 105
4.2.3. Flupentixoldecanoat 107
4.2.4. Tiotixene 107

4.3. DERIVAȚI AI BUTIROFENONEI 109
4.3.1. Haloperidol 109
4.3.2. Trifluperidol 109
4.3.3. Droperidol 110
4.3.4. Benperidol 111
4.3.5. Spiperone 111

4.4. DERIVAȚI AI DIFENILBUTILPIPERIDINEI 112
4.4.1. Fluspirilene 112
4.4.2. Pimozide 113
4.4.3. Clopimozide 114
4.4.4. Penfluridol 114

4.5. DERIVAȚI AI DIBENZODIAZEPINEI 115
4.5.1. Clozapine 115

4.6. DERIVAȚI AI DIBENZOXAZEPINEI 116
4.6.1. Loxapine 116

4.7. DERIVAȚI AI INDOLULUI 117
4.7.1. Carbidin 117
4.7.2. Molindone 117
4.7.3. Oxypertine 118

4.8. DERIVAȚI AI BENZAMIDEI 118
4.8.1. Sulpiride 118
4.8.2. Remoxipride 119

4.9. ALCALOZI DIN RAUWOLFIA 120

Capitolul 5 **ANTIDEPRESIVE 124**

5.1. TIMOLEPTICE 124
5.1.1. Derivați ai dibenzazepinei 125
5.1.1.1. Imipramine 125
5.1.1.2. Imipraminoxide 126

Scanned with OKEN Scanner

5.1.1.3. Clomipramine 126
5.1.1.4. Desipramine 127
5.1.1.5. Trimipramine 128
5.1.2. Derivați ai pirazinoazepinei 128
5.1.2.1. Mianserin 128
5.1.3. Derivați ai dibenzodiazepinei 130
5.1.3.1. Dibenzepin 130
5.1.4. Derivați ai dibenzocicloheptenei 130
5.1.4.1. Derivați ai dibenzocicloheptadienei 130
5.1.4.1.1. Amitriptiline 130
5.1.4.1.2. Butriptyline 132
5.1.4.1.3. Noxiptiline 132
5.1.4.2. Derivați ai dibenzocicloheptatrienei 133
5.1.4.2.1. Protiptyline 133
5.1.5. Derivați ai dibenzoxepinei 134
5.1.5.1. Doxepin 134
5.1.6. Derivați ai antracenului 135
5.1.6.1. Melitracen 135
5.1.7. Derivați ai acridanului 136
5.1.7.1. Dimetacrine 136
5.1.8. Derivați ai dibenzobiciclooctadienei 136
5.1.8.1. Maprotiline 136
5.1.9. Derivați cu structură tetraciclică 137
5.1.9.1. Pirlindole 137
5.1.9.2. Metralindole 137
5.1.10. Derivați cu structuri diverse 138
5.1.10.1. Pipofezine 138
5.1.10.2. Tofenacin 139
5.1.10.3. Nomifensine 139
5.1.10.4. Trazodone 140
5.1.10.5 Viloxazine 141
5.1.10.6 Gepirone 142
5.1.10.7. Ipsapirone 142
5.1.10.8 Venlafaxine 143
5.1.10.9. Nefazadone 143
5.1.10.10. Hoe 249 143

5.2. TIMERETICE 144
5.2.1. Derivați ai hidrazinei 144
5.2.1.1. Phenelzine 144
5.2.1.2. Mebanazine 144
5.2.1.3. Safrazine 145
5.2.1.4. Iproclozide 145
5.2.1.5. Iproniazid 145
5.2.1.6. Isocarboxazid 146
5.2.1.7. Nialamide 146
5.2.2. Derivați ai ciclopropilaminei 147
5.2.2.1. Tranylcypromine 148

Scanned with OKEN Scanner

5.2.3. Derivați ai propargilaminei 148
5.2.3.1. Pargyline 148
5.2.3.2. Selegiline 148
5.2.4. Structuri diverse 149
5.2.4.1. Toloxatone 149
5.2.4.2. Almoxatone 149
5.2.4.3. Moclobemide 149
5.2.4.4. Caroxazone 150
5.2.4.5. Brofaromine 150
5.2.4.6. MDL-72974 150

5.3. INHIBITORI SELECTIVI AI RECAPTĂRII SEROTONINEI 151
5.3.1. Fluoxetine 151
5.3.2. Sertraline 151
5.3.3. Paroxetine 151
5.3.4. Fluvoxamine 152
5.3.5. Citalopram 152
5.3.6. Tiameptine 152

5.4. DERIVAȚI AI LITIULUI 153
5.4.1. Carbonat de litiu 153
5.4.2. Oxibutirat de litiu 153

Capitolul 6 **ANTIEPILEPTICE 156**

6.1. DERIVAȚI BARBITURICI 156
6.1.1. Phenobarbital 157
6.1.2. Benzobarbital 157
6.1.3. Benzobamilum 157
6.1.4. Eterobarb 158

6.2. DERIVAȚI AI HEXAHIDROPIRIMIDIN-4,6-DIONEI 158
6.2.1. Primidone 158

6.3. DERIVAȚI AI OXAZOLIDIN-2,4-DIONEI 159
6.3.1. Trimethadione 160
6.3.2. Paramethadione 160

6.4. DERIVAȚI AI IMIDAZOLIDIN-2,4-DIONEI 161
6.4.1. Phenytoin 161
6.4.2. Disodiumfosfat esterul 3-hidroximetil-5,5-difenilhidantoinei (ACC-9653) 161
6.4.3. Mephenytoin 162
6.4.4. Ethotoin 162

Scanned with OKEN Scanner

6.5. BENZODIAZEPINE **163**
6.5.1. Clonazepam 164
6.5.2. Flumazenil 164
6.5.3. Clorazepate dipotassium 165

6.6. DERIVAȚI AI DIBENZ-(b,f)AZEPINEI **166**
6.6.1. Carbamazepine 166
6.6.2. Carbamazepine epoxide 168
6.6.3. Oxacarbazepine 169

6.7. UREIDE ACICLICE **170**
6.7.1. Phenacemide 170

6.8. IMIDE **170**
6.8.1. Phensuximide 171
6.8.2. Methsuximide 171
6.8.3. Morsuximide 172
6.8.4. Ethosuximide 172
6.8.5. Puphemidum 173
6.8.6. 2-(4-Clorobenzil)-glutarimida 174

6.9. ACID VALPROIC **175**

6.10. FENILTRIAZINE **176**
6.10.1. Lamotrigine 176

6.11. SULFONAMIDE **176**

6.12. AMINOBENZAMIDE **177**

6.13. DERIVAȚI AI ACIDULUI γ-AMINOBUTIRIC (GABA) **177**
6.13.1. Progabide 177
6.13.2. Vigabatrin 178
6.13.3. Gabapentin 178

6.14. STRUCTURI DIVERSE **179**
6.14.1. Stiripentol 179
6.14.2. Topiramate 179
6.14.3. Ralitoline 179
6.14.4. Dizocilpine maleate 180
6.14.5. Milacemide hydrocloride 180
6.14.6. Zonisamide 180
6.14.7. Flupirtine maleate 180
6.14.8. Febamate 181
6.14.9. Denzimol 181

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 7 **ANTIPARKINSONIENE** 185

7.1. ANTICOLINERGICE 185
7.1.1. Esteri bazici naturali 185
7.1.1.1. Atropina 185
7.1.2. Esteri bazici de sinteză 185
7.1.2.1. Caramiphen 185
7.1.2.2. Diphenyltropin hydrochloride 186
7.1.2.3. Bornaprine 186
7.1.2.4. Benapryzine hydrochloride 187
7.1.2.5. Amedinum 187
7.1.2.6. Aethpenalum 188
7.1.3. Eteri bazici 188
7.1.3.1. Orphenadrine citrate 188
7.1.3.2. Benzatropine 188
7.1.4. Aminoalcooli 189
7.1.4.1. Trihexyphenidyl hydrochloride 189
7.1.4.2. Procyclidine hydrochloride 189
7.1.4.3. Pridinol 190
7.1.4.4. Biperiden 190
7.1.4.5. Cycrimine hydrochloride 191

7.2. AGONIȘTI AI DOPAMINEI 191
7.2.1. Derivați de semisinteză ai alcaloizilor din ergot 192
7.2.1.1. Bromocriptine 192
7.2.1.2. Lisuride 192
7.2.1.3. Lergotrile 193
7.2.1.4. Pergolide 193
7.2.2. Derivați ai piperazinei 193
7.2.2.1. Piribedil 193
7.2.3. Derivați de adamantan 194
7.2.3.1. Amantadine 194
7.2.3.2. Gludantanum 194
7.2.3.3. Memantine 195
7.2.4. Apomorfina 195

7.3. MEDICAMENTE CARE INFLUENȚEAZĂ METABOLISMUL DOPAMINEI 196
Levodopa 196
7.3.1. Inhibitori ai levodopa-decarboxilazei 198
7.3.1.1. Carbidopa 198
7.3.1.2. Benserazide 199
7.3.2. Inhibitori ai MAO 199
7.3.2.1. Selegiline 199
7.3.2.2. Budipine 200
7.3.3. Inhibitori ai catecol-3-0-metiltransferazei (COMT) 200
7.3.3.1. Nitecapone 200
7.3.3.2. CGP 28014 201
7.3.3.3. Ro 40-7592 201
7.3.4. Stimulatori ai biosintezei de L-dopa endogenă 201

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul 8 **STIMULANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL** 203

8.1. DERIVAȚI PURINICI 203
8.1.1. Cafeinum 203
8.1.2. Cofeinum et acidum citricum 210
8.1.3. Cofeinum et natrii benzoas 210
8.1.4. Fenetylline 211

8.2. DERIVAȚI AI β-FENILETILAMINEI 211
8.2.1. Amfetamini sulfas 211
8.2.2. Dexamfetamini sulfas 213
8.2.3. Metamfetamine 213
8.2.4. Amfetaminil 214
8.2.5. Cephedrine 214
8.2.6. Prolintane hydrochloride 215

8.3. FENCAMFAMIN HYDROCHLORIDE 215

8.4. METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE 215

8.5. BEMEGRIDUM 216

8.6. ALMITRINE 217

8.7. DIMEFLINE HYDROCHLORIDE 218

8.8. DOXAPRAM 218

8.9. AMIPHENAZOLE HYDROCHLORIDE 219

8.10. ETAMIVAN 219

8.11. NIKETAMIDE 220

8.12. PEMOLINE 220

8.13. PENTETRAZOL 221

8.14. STRICNINA 221

8.15. SULFAT DE STRICNINĂ 222

Capitolul 9 **NOOTROPE** 226

9.1. DERIVAȚI AI α-PIROLIDONEI 226
9.1.1. Piracetam 226

9.1.2. Pramiracetam 227
9.1.3. Aniracetam. 228
9.1.4. DM - 9348 228

9.2. NIZOFENONE 228

9.3. Z4105 229

9.4. PYRITINOL 229

9.5. PRISOTINOL 230

9.6. EXIFONE 230

9.7. MECLOFENOXATI HYDROCHLORIDUM 230

9.8. ACID HOPANTENIC (SARE DE CALCIU) 231

Capitolul 10 **ANALGEZICE OPIOIDE 234**

10.1. PRODUSE NATURALE 234
10.1.1. Opiu. 234
10.1.1.1. Pulbere de opiu. 234
10.1.1.2. Extract uscat de opiu. 234
10.1.1.3. Pulbere de opiu și ipeca. 234
10.1.1.4. Tinctură de opiu 234
10.1.1.5. Sirop de opiu 235

10.2. MORFINA ȘI DERIVAȚI 235
10.2.1. Morfina 235
10.2.1.1. Clorhidrat de morfină 237
10.2.2. Codeina. *Codeinum* 237
10.2.2.1. Clorhidrat de codeină. Codeini hydrochloridum 238
10.2.2.2. Fosfat de codeină. Codeini phosphas 238
10.2.3. Clorhidrat de etilmorfină. *Aethylmorphini hydrochloridum* 239
10.2.4. Diamorfina 239

10.3. DERIVAȚI HIDROGENAȚI AI MORFINEI ȘI CODEINEI. 240
10.3.1. Hydromorphone 240
10.3.1.1 Clorhidrat de hidromorfonă. Hyrdomorphoni hydrochloridum. 241
10.3.2. Oxymorphone. 241
10.3.3. Hydrocodone 242
10.3.4. Oxycodone. 243
10.3.5. Metopon. 243
10.3.6. Nalbuphine. 244

10.4. NALORPHINE 244

Scanned with OKEN Scanner

10.5. DERIVAȚI DE MORFINAN **245**
10.5.1. Levorphanol 245
10.5.2. Butorphanol 246

10.6. DERIVAȚI DE BENZOMORFAN **246**
10.6.1. Pentazocine 247
10.6.2. Phenazocine 247
10.6.3. Tonazocine mesylate 248
10.6.4. Eptazocine 248

10.7. FENILPIPERIDINE ȘI ANILINOPIPERIDINE **248**
10.7.1. Fenilpiperidine 249
10.7.1.1. Pethidine 249
10.7.1.2. Alphaprodine 250
10.7.1.3. Ketobemidone 250
10.7.1.4. Anileridine 251
10.7.1.5. Phenoperidine 251
10.7.2. Anilinopiperidine 253
10.7.2.1. Fentanyl 253
10.7.2.2. Lofentanil 254
10.7.2.3. Sufentanil 254
10.7.2.4. Alfentanil hydrochloride 254
10.7.3. Piperidine divers substituite 255
10.7.3.1. Piritramide 255
10.7.3.2. Bezitramide 256
10.7.3.3. Dipipanone hydrochloride 256
10.7.3.4. Propiram 257

10.8. DERIVAȚI AI HEPTAN-3-ONEI **258**
10.8.1. Methadone hydrochloride 258
10.8.2. Levomethadyl acetate 259

10.9. DERIVAȚI DE CICLOHEXANOL **259**
10.9.1. Tramadol 259
10.9.2. Ciramadol 260

10.10. DERIVAȚI DE AZEPINĂ **260**
10.10.1. Meptazinol 260
10.10.2. Ethoheptazine 260

10.11. STRUCTURI DIVERSE **261**
10.11.1. Dextropropoxyphene 261
10.11.2. Dextromoramide 261
10.11.3. Doxpicomine 262
10.11.4. Dezocine 262
10.11.5. Tilidine 262

Scanned with OKEN Scanner

10.12. ENDORFINE ŞI ENCEFALINE 263

Capitolul 11 MEDICAMENTE ANALGEZICE, ANTIPIRETICE, ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE (MAN) . 267

11.1. DERIVAŢI AI ACIDULUI SALICILIC. 271
11.1.1. Salicilat de sodiu. 272
11.1.2. Salicilat de imidazol 273
11.1.3. Salicilat de metil 273
11.1.4. Acetaminosalol 274
11.1.5. Acid acetilsalicilic. 274
11.1.6. Acetilsalicilat de calciu 275
11.1.7. Acetilsalicilat de aluminiu 275
11.1.8. Fosfosal 276
11.1.9. Salicilamida 276
11.1.10. Sulfasalazina. 277
11.1.11. Dipyrocetyl. 278
11.1.12. Fendosal. 278
11.1.13. Diflunisal 278

11.2. ACIZI ARIL SAU HETEROARILACETICI 279
11.2.1. Ibufenac. 279
11.2.2. Alclofenac 279
11.2.3. Fenclofenac 280
11.2.4. Amfenac. 280
11.2.5. Diclofenac sodium 280
11.2.6. Clopirac 283
11.2.7. Zomepirac sodium 283
11.2.8. Tolmetin sodium. 284
11.2.9. AU-8001 284
11.2.10. Lonazolac. 284
11.2.11. Pirazolac. 285
11.2.12. Fentiazac 286
11.2.13. Indometacin 286
11.2.14. Glucametacin 290
11.2.15. Proglumetacin. 291
11.2.16. Acemetacin. 291
11.2.17. Tropesin. 293
11.2.18. Cinmetacin 293
11.2.19. Clometacin 294
11.2.20. Sulindac 294
11.2.21. Bendazac 296
11.2.22. Isoxepac. 296
11.2.23. Acid metiazinic. 297

11.3. ACIZI ARIL SAU HETEROARILPROPIONICI 297
11.3.1. Ibuprofen 298

Scanned with OKEN Scanner

11.3.2. Flurbiprofen 299
11.3.3. Fenoprofen 299
11.3.4. Alminoprofen 300
11.3.5. Pirprofen 301
11.3.6. Indoprofen 301
11.3.7. Ketoprofen 302
11.3.8. Suprofen 303
11.3.9. Naproxen 304
11.3.10. Acid tiaprofenic 306
11.3.11. Oxaprozin 306
11.3.12. Benoxaprofen 307
11.3.13. Carprofen 307
11.3.14. Pranoprofen 308
11.3.15. Acid protizinic 308
11.3.16. Bermoprofen 309

11.4. DERIVAȚI AI ACIDULUI BUTIRIC 310
11.4.1. Indobufen 310
11.4.2. Butibufen 310
11.4.3. Fenbufen 310
11.4.4. Acid bucloxic 311

11.5. DERIVAȚI AI ACIDULUI ANTRANILIC 312
11.5.1. Acid mefenamic 312
11.5.2. Acid tolfenamic 312
11.5.3. Acid meclofenamic 313
11.5.4. Acid flufenamic 314
11.5.5. Etofenamate 314

11.6. DERIVAȚI AI ACIDULUI 2-AMINO-PIRIDIN-3-CARBOXILIC 315
11.6.1. Clonixin 315
11.6.2. Clonixeril 315
11.6.3. Acid niflumic 315
11.6.4. Morniflumat 316
11.6.5. Tolniflumat 316

11. 7. DERIVAȚI AI CHINOLINEI 317
11.7.1. Cinchophen 317
11.7.2. Glafenine 317
11.7.3. Floctafenine 318
11.7.4. Antrafenin 318

11.8. DERIVAȚI AI ACIDULUI PIRANINDOLIC 319
11.8.1. Etodolac 319
11.8.2. Pemedolac 320

11.9. DERIVAȚI AI ACIDULUI HIDROXAMIC 320
11.9.1. Ibuproxam 321
11.9.2. Bufexamac 322
11.9.3. Oxametacin 322

11.10. DERIVAȚI PIRAZOLONICI 323
11.10.1. Derivați ai pirazolonei 323
11.10.1.1. Fenazona 323
11.10.1.2. Salicilat de fenazonă 324
11.10.1.3. Aminophenazone 324
11.10.1.4. Melaminsulfona 325
11.10.1.5. Metamisole sodium 325
11.10.1.6. Nifenazone 326
11.10.1.7. Niprofazone 327
11.10.1.8. Morazone 327
11.10.1.9. Famprofazone 327
11.10.1.10. Propyphenazone 328
11.10.1.11. Piperylone 328
11.10.1.12. Benzpiperylone 329
11.10.2. Derivați ai pirazolidin-3,5-dionei 330
11.10.2.1. Phenylbutazonum 330
11.10.2.2. Clofezone 331
11.10.2.3. Oxyphenbutazone 331
11.10.2.4. Bumadizon 332
11.10.2.5. Mofebutazona 332
11.10.2.6. Feprazone 333
11.10.2.7. Tribuzone 333
11.10.2.8. Feclobuzone 333
11.10.2.9. Pipebuzone 334

11.11. DERIVAȚI AI PIRAZOLULUI 334
11.11.1. Difenamizole 334
11.11.2. Epirizole 334
11.11.3. Tepoxalin 335

11.12. OXICAMI 335
11.12.1. Piroxicam 335
11.12.2. Tenoxicam 336
11.12.3. Isoxicam 337

11.13. CHINAZOLINONE 337
11.13.1. Diproqualone 337
11.13.2. Proquazone 337
11.13.3. Fluproquazone 338

11.14. DERIVAȚI AI ANILINEI 338
11.14.1. Paracetamol 338
11.14.2. Phenacetina 339

Scanned with OKEN Scanner

11.15. SĂRURI DE AUR **340**
11.15.1. Aurotioglucoza 340
11.15.2. Auranofin 340

11.16. STRUCTURI DIVERSE **341**
11.16.1. Clidanac 341
11.16.2. Tiaramide 341
11.16.3. E-5110 342
11.16.4. Ditazol 343
11.16.5. Perisoxal 344
11.16.6. Difenpiramide 344
11.16.7. Flupirtine maleat 344
11.16.8. Bucolome 345
11.16.9. Emorfazone 345
11.16.10. Benzydamine 345
11.16.11. KB-1043 346
11.16.12. Chlorthenoxazine 346
11.16.13. Rimazolium metilsulfat 346
11.16.14. MDL-035 347
11.16.15. Azapropazone 347
11.16.16. Diftalone 347
11.16.17. Diacerein 348
11.16.18. Timegadin 348
11.16.19. Fenflumizole 349
11.16.20. A-78773 349
11.16.21. NS-398 350
11.16.22. T-614 350

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINSUL VOLUMULUI II

Anestezice locale
Medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos vegetativ
Medicamente cu acțiune asupra aparatului cardio-vascular
Medicamente cu acțiune asupra sângelui
Medicamente cu acțiune asupra aparatului respirator
Medicamente cu acțiune asupra aparatului digestiv
Medicamente cu acțiune antihistaminică
Medicamente cu acțiune antidiabetică
Medicamente cu acțiune diuretică
Vitamine
Hormoni
Substanțe folosite în diagnostic

CUPRINSUL VOLUMULUI III

Antiseptice şi dezinfectante
Sulfamide
Antibiotice
Antimicotice
Antimalarice
Antitricomonazice
Antiamoebiene
Antihelmintice
Antivirale
Antitumorale
Imunomodulatoare

Scanned with OKEN Scanner

ABREVIERI

AA	acid arahidonic
AMPc	adenozinmonofosfat ciclic
atm	atmosferă
°C	grade Celsius
caps	capsule
cat	catalizator
compr	comprimat
compr.eff.	comprimat efervescent
compr. film.	comprimat filmat
compr. ret	comprimat retard
d	densitate
DCI	denumire comună internațională
dil	diluat
DMF	dimetilformamidă
DMSO	dimetilsulfoxid
DOPA	dioxifenilalanina
flac. inj.	flacon injectabil
FR	Farmacopeea Română
FR IX	Farmacopeea Română ediția a IX-a
FR X	Farmacopeea Română ediția a X-a
g	grame
GABA	adic γ-aminobutiric
HETE	acizi hidroxieicosatetraenoici
HPETE	acizi hidroperoxieicosatetraenoici
IL-1	interleukina 1
i.m.	intramuscular
IMAO	inhibitor al monoaminoxidazei
IR	infra roșu
i.v.	intravenos
l	litru
LBA	lipide biologic active
LT	leukotriene
M	molar
MAN	medicamente antiinflamatoare nesteroidiene
MAO	monoaminoxidaza
mEq	miliechivalent
mg	miligram (10^{-3}g)
ml	mililitru (10^{-3}l)
mmHg	milimetri coloană de mercur
nm	nanometru (10^{-9}m)
O.M.S.	Organizația Modială a Sănătății
ORL	otorinolaringologie
p	parte
p.f.	punct de fierbere
PG	prostaglandine
pH	logaritmul cu semn schimbat al activității ionilor de hidrogen
p.t.	punct de topire
s.c.	subcutanat
sec	secundar
SNC	sistemul nervos central
sol. buv.	soluție buvabilă
sol. inhal.	soluție pentru inhalații
sol. inj.	soluție injectabilă
sol. int.	soluție pentru administrare internă
sol. perf.	soluție perfuzabilă
SMAN	substanțe medicamentoase antiinflamatoare nesteroidiene
supoz.	supozitor
$t^1/_2$	timp de înjumătățire
terț	terțiar
TxA2	tromboxan A_2
UV	ultraviolet
µg	microgram (10^{-6}g)

Scanned with OKEN Scanner

CUVÂNT ÎNAINTE

Cunoaşterea substanţelor farmaceutice sub aspectul metodelor de obţinere, proprietăţilor fizico-chimice, incompatibilităţilor chimice sau farmacologice, însuşirilor farmacologice şi toxicologice, biodisponibilităţii şi farmacocineticii etc., este absolut necesară farmacistului dar şi altor specialişti implicaţi în nobila misiune de apărare a sănătăţii. Pentru aceasta sunt necesare mijloacele de informare care să ofere date cât mai recente asupra medicamentului.

Numărul lucrărilor apărute în ţara noastră, care să răspundă acestor necesităţi, considerăm că este foarte mic iar de la apariţia lor editorială au trecut zece până la treizeci de ani. Datorită acestui fapt am considerat utilă apariţia unei lucrări de chimie farmaceutică care să acopere acest gol, mai ales că în ultimii ani s-au înregistrat progrese uriaşe în domenii cum ar fi farmacologia şi biochimia, permiţând astfel obţinerea prin sinteză sau prin utilizarea ingineriei genetice, de medicamente deosebit de active şi specificitate de acţiune foarte selectivă.

Structurată pe trei volume, lucrarea prezintă substanţele farmaceutice după criteriul clasificării farmacologice.

După o scurtă prezentare a grupei farmacologice respective, cuprinzând şi date privind stadiul actual şi principalele direcţii de cercetare în domeniu, expunerea substanţelor farmaceutice urmează criteriul clasificării chimice, putându-se urmări mai lesne modul în care modificările chimice din structura medicamentului influenţează însuşirile farmacologice.

Fiecare substanţă farmaceutică este prezentată cu denumirea comună internaţională (DCI) şi denumirea chimică, pentru aceasta utilizând ca principală sursă de informare lucrarea "USAN and the UPS dictionary of drug names 1992". În cazul substanţelor farmaceutice înscrise în "Farmacopeea Română ediţia a X-a", alături de (DCI) s-a făcut menţiunea (FR X).

După formula de structură, pentru majoritatea substanţelor este prezentată una sau mai multe metode de sinteză cu reacţiile chimice respective, principalele proprietăţi fizico-chimice, date privind solubilitatea iar acolo unde este cazul sunt menţionate valori ale pH-ului soluţiilor apoase, condiţiile de sterilizare în vederea obţinerii de soluţii injectabile, aspecte referitoare la incompatibilităţile fizico-chimice, date privind stabilitatea şi condiţii de conservare. Am considerat că prin cunoaşterea acestor parametri, lucrarea poate fi utilă specialiştilor interesaţi de condiţionarea substanţelor farmaceutice în forme farmaceutice dar şi de cunoaşterea eventualelor reacţii nedorite ce pot apărea în cazul asocierii a două sau mai multe substanţe farmaceutice, în special cele condiţionate sub formă de soluţii injectabile. Sunt enunţate apoi principalele utilizări terapeutice, calea de administrare şi dozele uzuale în care acestea pot fi folosite. În cazul substanţelor puternic active s-au menţionat dozele maxime pentru odată şi 24 ore după normele Farmacopeei Române ediţia a IX -a.

Pentru fiecare substanţă farmaceutică sunt prezentate unul sau mai multe exemple de produse farmaceutice, în majoritatea cazurilor specificându-se forma farmaceutică, conţinutul în principiu activ şi firma producătoare.

Produsele farmaceutice aprobate utilizării în terapeutica din ţara noastră, sunt prezentate cu menţiunea * şi corespund "Nomenclatorului de Medicamente şi produse biologice de uz uman", editat de Ministerul Sănătăţii, Editura Medicală, Bucureşti, 1994.

În activitatea de documentare pentru realizarea acestui volum, pe lângă consultarea unor lucrări de referinţă din domeniul chimiei farmaceutice, farmacologiei, toxicologiei, tehnicii farmaceutice, chimiei organice, etc., a unor reviste de specialitate româneşti sau străine, colecţii de brevete aflate în bibliotecile din ţară, prin intermediul revistei "Current Contents/Life Sciences", am avut acces la un număr impresionant de articole de specialitate, publicate în reviste din întreaga lume şi primite sub formă de extrase. Tuturor autorilor care au avut bunăvoinţa de a ne furniza cu promptitudine articolele solicitate (de multe ori însoţite şi de alte materiale bibliografice referitoare la tema solicitată) le mulţumim pe această cale.

Iaşi, 1 octombrie 1995

Prof. dr. Gh. Dănilă

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 1
ANESTEZICE GENERALE

Sunt substanțe care produc deprimarea descendentă și reversibilă a diferitelor segmente ale SNC cu suprimarea temporară a celor mai multe funcții ale SNC.

După calea de administrare anestezicele generale se clasifică în:

1.1. anestezice de inhalație;

1.2. anestezice intravenoase.

1.1. ANESTEZICE DE INHALAȚIE

Ca stare de agregare sunt gaze sau lichide foarte volatile iar din punct de vedere chimic aparțin compușilor anorganici (protoxid de azot), cicloalcanilor (ciclopropan), alchenelor (etena), hidrocarburilor halogenate (cloroform, clorura de etil, halotan), eterilor (eter etilic, eter vinilic), eterilor halogenați (metoxifluran, isofluran, enfluran, desfluran).

Administrarea anesteziciilor de inhalație se face cu ajutorul unor vaporizatoare sau aparate speciale care permit dozarea anesteziciului dar și realizarea unor amestecuri în proporții bine stabilite (anestezic/anestezic sau anestezic/oxigen).

Ordinea cronologică în care anestezicele de inhalație au fost introduse în terapeutică este următoarea: protoxid de azot (1844), eter etilic (1846), cloroform (1847), tricloroetena (1911), etena (1923), divinileter (1933), ciclopropan (1943), halotan (1958), metoxifluran (1962), enfluran (1974), isofluran (1985), desfluran (1990).

1.1.1. Protoxid de azot (I)

▶ N_2O

Sinonime: *gaz ilariant.*

Sinteză: descompunerea termică a azotatului de amoniu (II):

$$\underset{\text{II}}{NH_4NO_3} \xrightarrow{250^\circ C} \underset{\text{I}}{N_2O} + 2H_2O$$

Este un gaz incolor, fără miros sau slab miros dulceag, densitate 1,977 care lichefiat fierbe la -89,4°C și se solidifică la -90,7°C. Este solubil în apă în proporție de 1,3 /1 la 0°C, mai solubil în alcool, eter și uleiuri grase. Nu arde dar întreține arderea, prin descompunere în azot și oxigen:

$$2N_2O \rightleftharpoons 2N_2 + O_2$$

În amestec cu un volum egal de hidrogen, explodează la aprindere:

$$N_2O + H_2 \longrightarrow N_2 + H_2O$$

Se utilizează în amestec cu oxigenul (80 % protoxid de azot - 20 % oxigen) cu ajutorul unor dispozitive speciale, inducția și menținerea anesteziei realizându-se prin asociere cu alte anestezice (halotan, eter etilic, tiopental, ketamin), în obstetrică, diverse intervenții chirurgicale.

Scanned with OKEN Scanner

Produse farmaceutice:

Protoxid de azot: sub formă de gaz lichefiat în butelii cu capacitate de 2, 5, 10, 40 litri;

Protoxid de azot: sol. inhal. (Sicomed, România).

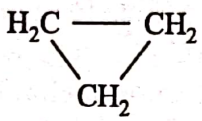
1.1.2. Hidrocarburi

În seria hidrocarburilor alifatice acţiunea anestezică creşte proporţional cu numărul atomilor de carbon, fiind maximă când acesta este 7. Ramificarea catenei ca şi introducerea unor duble sau triple legături intensifică acţiunea.

Dintre hidrocarburi s-au utilizat etena şi acetilena însă datorită unor dezavantaje, în special pericolul de explozie, au fost părăsite.

Din seria ciclocalcanilor se utilizează ciclopropanul.

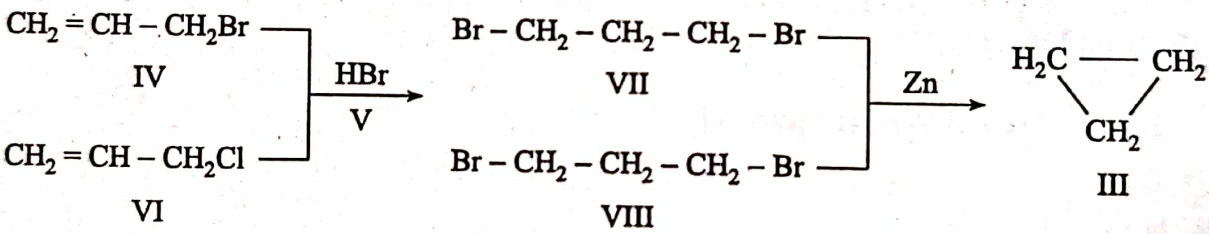
1.1.2.1. Cyclopropane (DCI) (III)



III

Sinonime: *trimetilen*

Se prepară prin acţiunea acidului bromhidric (V) asupra bromurii de alil (IV) sau clorurii de alil (VI) când se obţine 1,3-dibrompropanul (VII) respectiv 1-clor-3-brompropanul (VIII). Ciclizarea (VII) respectiv (VIII) la ciclopropan (III) se face în prezenţa sodiului metalic sau zincului [8,15,18]:



Gaz incolor cu miros caracteristic asemănător eterului de petrol, p.f. - 34,5°C (760 mm Hg), 1l-ciclopropan la 0°C şi presiunea de 760 mm Hg cântărind 1,879 g. Este solubil în apă (1: 2,85 la 20°C), alcool, eter de petrol, cloroform şi uleiuri grase. Este inflamabil şi exploziv, păstrându-se în cilindri de metal, sub presiune.

Se conservă în baloane cu capacitate de 0,5, 1 şi 2 l sub formă de ciclopropan lichid sub presiune de 5 atm.

Ciclopropanul manifestă o puternică acţiune narcotică, în concentraţie de 4 volume la % produce analgezie, 8-10 volume la %, produce narcoză, iar în concentraţie de 20-30 volume la % induce narcoză profundă.

În organism ciclopropanul nu se metabolizează şi se elimină rapid sub formă nemodificată. Practic are loc eliminarea totală din organism la 10 minute după inhalare.

Ciclopropanul nu manifestă acţiune iritantă asupra funcţiei hepatice şi renale; în unele cazuri produce pentru scurt timp hiperglicemie datorită excitării sistemului adrenoreactiv.

1.1.3. Derivaţi halogenaţi ai hidrocarburilor

Introducerea de halogeni în molecula hidrocarburilor intensifică însuşirile anestezice, în funcţie de natura şi numărul acestora.

Utilizaţi iniţial ca anestezice doar derivaţii clorurați ai hidrocarburilor (cloroform, clorura de etil), un progres important în obţinerea de noi derivaţi halogenaţi cu acţiune anestezică

generală s-a făcut în anul 1958 prin introducerea în terapeutică a halotanului care conține în structură alături de clor atomii de brom și fluor.

1.1.3.1. Cloroform (IX)

$CHCl_3$

IX

Sinonime: *Triclormetan*

Sinteză: prin reacția haloformă, care poate fi aplicată compușilor organici ce conțin în moleculă gruparea $CH_3 - C^{=O}$ (alfa metil-cabonil) după schema:

$$CH_3 - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - R \xrightarrow{\text{halogenare}} CX_3 - \overset{O}{\overset{\|}{C}} - R \xrightarrow[NaOH]{HOH} CHX_3 + R - COOH$$

Pentru obținerea cloroformului drept componente ce conțin grupare $CH_3 - C^{=O}$ se utilizează alcoolul etilic sau acetona, în ultimul caz randamentele fiind mai mari. Prin acțiunea hipocloritului de calciu (X) asupra etanolului (XI) se obține acetaldehida (XII) care prin acțiunea excesului de (X) se transformă în cloral (XIII) și hidroxid de calciu (XIV). Cloralul (XIII) în prezența (XIV) se transofmră în cloroform (IX) și formiat de calciu (XV):

$$\underset{XI}{2CH_3 - CH_2 - OH} + \underset{X}{Ca(OCl)_2} \longrightarrow \underset{XII}{2CH_3 - C^{=O}_{H}} + CaCl_2 + 2H_2O$$

$$\underset{XII}{2CH_3 - C^{=O}_{H}} + \underset{X}{3Ca(OCl)_2} \longrightarrow \underset{XIII}{2CCl_3 - C^{=O}_{H}} + \underset{XIV}{3Ca(OH)_2}$$

$$\underset{XIII}{2CCl_3 - C^{=O}_{H}} + \underset{XIV}{Ca(OH)_2} \longrightarrow \underset{IX}{2CHCl_3} + \underset{XV}{(HCOO)_2Ca}$$

În mod asemănător are loc reacția haloformă cu acetona.

Cloroformul se mai poate prepara prin tratarea cloralului hidrat cu o soluție apoasă de NaOH sau, industrial, prin electroliza unor soluții de clorură de sodiu în amestec cu alcoolul etilic sau acetonă [2,19].

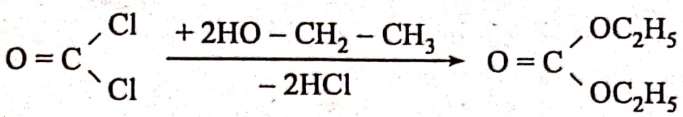
Cloroformul se prezintă ca un lichid limpede, incolor, volatil, inflamabil, cu miros caracteristic și gust dulceag, arzător, cu p.f. 59,5 - 62°C, d. 1,473-1,478. Este solubil în apă (1: 150 p), miscibil în orice proporție cu alcool, eter, benzen, eter de petrol, uleiuri grase și volatile, acid acetic, nemiscibil cu glicerină.

În prezența luminii și a umidității cloroformul se oxidează, descompunându-se în fosgen (XVI) și HCl (XVII):

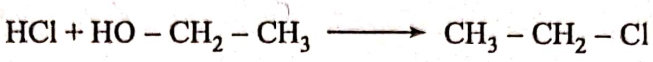
$$\underset{IX}{CHCl_3} \xrightarrow{1/2\ O_2} [CCl_3 - OH] \longrightarrow \underset{XVI}{O = C^{Cl}_{Cl}} + \underset{XVII}{HCl}$$

Pentru a se evita formarea acestor compuși toxici se pot utiliza unele substanțe conservante, așa cum este alcoolul absolut (0,6-1 %), care formează cu fosgenul carbonat de dietil (XVIII), iar cu HCl, clorura de etil (XIX):

Scanned with OKEN Scanner



IX XVIII



XIX

În locul alcoolului etilic se poate utiliza benzidina.

Cloroformul utilizat pentru anestezie (Cloroformum pro narcosi) se obține prin purificarea cloroformului rectificat.

Conservare: în flacoane brune, de capacitate mică (30-60 ml), închise cu dopuri de plută, învelite în staniol, la Separanda.

Cloroformul are acțiune narcotică, antispastică, analgezică şi revulsivă.

Ca anastezic general se utilizează tot mai rar datorită efectelor secundare.

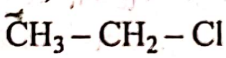
Produse farmaceutice:

Solutio cloformii 0,05 %, Apa cloroformată (FR IX)[20].

Saliform - unguent

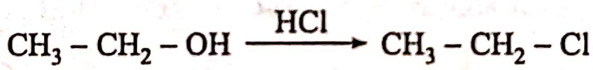
Fenilbutazonă - unguent

1.1.3.2. Clorura de etil (XX)



XX

Sinteză: acțiunea acidului clorhidric asupra alcoolului etilic la presiune de 25 atm. şi temperatură de 130°C sau în prezența clorurii de zinc:



XX

Sub formă lichefiată clorura de etil se conservă în fiole de sticlă cu capacitate de 25, 50 şi 100 ml, prevăzute cu dispozitiv special pentru pulverizare.

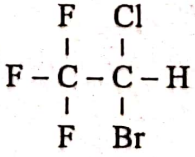
Se utilizează în mica chirurgie prin administrare externă sau ca anastezic general de inhalație în intervenții chirurgicale de scurtă durată.

Produse farmaceutice:

Kelen.

1.1.3.3. Halothane (DCI) (XXI)

▶ **2-Bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetan**



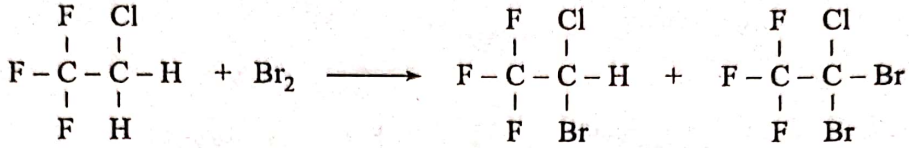
XXI

A fost obținut în Anglia în urma cercetărilor întreprinse pentru sinteza de anestezice de inhalație neinflamabile. În practica medicală a fost introdus în 1956 fiind cel mai uzual anestezic general. A servit ca model în obținerea celorlalte hidrocarburi halogenate moderne şi a eterilor halogenați.

Scanned with OKEN Scanner

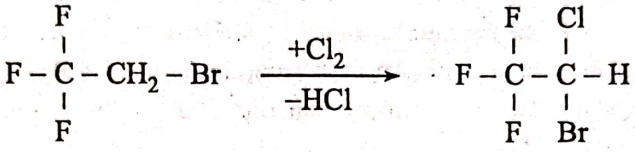
Sinteză [12]:

A. Prin bromurarea 1,1,1-trifluoro-2-cloroetanului (XXII) în instalații speciale când alături de halotan se obține 1,1,1-trifluoro-2,2-dibromo-2-cloroetan (XXIII). Separarea din amestec a celor doi derivați se realizează prin distilare fracționată:



XXII XXI XXIII

B. Clorurarea 1,1,1-trifluoro-2-bromo-etanului (XXIV) la 500°C:



XXIV XXI

Lichid incolor, volatil, cu miros asemănător cloroformului, cu gust dulce arzător, d. 1,865-1,870. P. f. 49-51°C. Greu solubil în apă (0,345%), miscibil cu alcool etilic absolut, eter, cloroform, tricloro-etilenă, uleiuri. Coeficient de partiție ulei/apă 330. Nu arde și nu este inflamabil, ca atare sau în ameste cu oxigenul și oxidul de azot. Sub acțiunea luminii se descompune lent, de aceea se conservă în flacoane de sticlă colorată orange; pentru stabilizare se adaugă timol 0,01% [11].

Este un anestezic puternic, de 3-4 ori mai activ decât eterul etilic, utilizat ca atare sau în amestec cu alte anestezice, în special cu oxidul de azot, în chirurgia toracică, cardiacă, obstetricală, neurochirurgie, cu ajutorul unui vaporizator special [5].

Produse farmaceutice:

Fluthane (ICI-Pharma-, Heidelburg) - 1 fl. conține 250 ml halotan și timol 0,01 %.

Halothan Hoechst (Hoechst, Frankfurt) - 1 fl. conține 250 ml halotan și 48 mg. timol.

Phodialothan (Rhone-Poulenc, Köln) - 1 fl. conține 99,99 g halotan și 0,01 g timol.

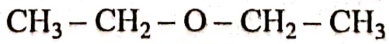
1.1.4. Eteri

Comparativ cu alcoolii corespunzători acțiunea narcotică a eterilor este mai mare. Aceasta crește proporțional cu numărul de atomi de carbon din moleculă dar concomitent crește și toxicitatea [1].

Prin introducerea de duble legături sau atomi de halogen în structura eterilor acțiunea anestezică se intensifică [4].

Una din realizările importante în clasa anesteziceloor volatile a constituit-o obținerea eterilor halogenați care sunt mai activi decât eterul etilic sau eterul vinilic și nu sunt inflamabili. Cel mai nou reprezentant al acestei serii este medicamentul desfluran introdus în terapeutică în anul 1990.

1.1.4.1. Eter etilic (XXV)



XXV

Se poate prepara prin mai multe metode:

A. Încălzirea unui amestec de alcool etilic și acid sulfuric când se formează sulfat acid de etil (XXVI) care cu o nouă moleculă de alcool etilic se transformă în sulfat de etil în

Scanned with OKEN Scanner

prezența excesului de alcool etilic la temperatura de 120-130°C rezultă eterul etilic (XXV) și (XXVI) care reintră în circuit:

$$C_2H_5OH + HO-SO_3H \xrightarrow[-H_2O]{} \underset{XXVI}{C_2H_5OSO_3H} \xrightarrow[-H_2O]{C_2H_5OH} SO_2(OC_2H_5)_2 \xrightarrow{C_2H_5OH}$$

$$\longrightarrow \underset{XXV}{C_2H_5-O-C_2H_5} + \underset{XXVI}{C_2H_5-O-SO_3H}$$

B. Prin încălzirea unui amestec de acid benzen-sulfonic (XXVII) și alcool etilic la temperatura de 135-145°C se formează benzen-sulfonatul de etil (XXVIII) care reacționează cu o nouă moleculă de alcool etilic formând eter (XXV) și regenerează acidul benzen-sulfonic (XXVII):

$$C_2H_5OH \xrightarrow[-H_2O]{+C_6H_5-SO_3H \text{ (XXVII)}} \underset{XXVIII}{C_6H_5-SO_2-O-C_2H_5} \xrightarrow{+C_2H_5OH} \underset{XXV}{C_2H_5-O-C_2H_5} + \underset{XXVII}{C_6H_5SO_3H}$$

C. Deshidratarea intramoleculară a alcoolului etilic prin trecerea vaporilor de alcool peste Al_2O_3 la temperatura de 140-260°C sau în prezența alaunului, la temperatura de 190-195°C.

Eterul etilic este un lichid limpede, d. 0,713 - 0,719, incolor, volatil, inflamabil, miros caracteristic și gust arzător, cu p.f. 34-36°C.

Este solubil în apă (1: 15 p), poate dizolva 1,3 % apă, este miscibil cu solvenți organici.

În contact cu aerul și sub acțiunea luminii, eterul etilic se autooxidează transformându-se inițial într-un hidroperoxid (XXIX), iar apoi în peroxid de etiliden (XXX), care explodează ușor la atingere sau frecare [2]:

$$\underset{XXV}{CH_3-CH_2-O-CH_2-CH_3} \xrightarrow{+O_2} \underset{XXIX}{CH_3-\underset{\displaystyle OOH}{\underset{|}{CH}}-O-C_2H_5} \xrightarrow[-C_2H_5OH]{} \underset{XXX}{\left[CH_3-\underset{\displaystyle O-O-}{\underset{|}{CH}}-\right]_n} \quad (n = 4\text{–}8)$$

Hidroperoxidul (XXIX) se poate descompune la viniletileter (XXXI) care se transformă în enolul (XXXII) apoi în aldehidă acetică (XXXIII) și acid acetic (XXXIV):

$$\underset{XXIX}{CH_3-\underset{\displaystyle OOH}{\underset{|}{CH}}-O-C_2H_5} \xrightarrow[-H_2O_2]{} \underset{XXXI}{H_2C=CH-O-C_2H_5} \xrightarrow[-C_2H_5OH]{+H_2O} \underset{XXXII}{H_2C=CHOH} \rightleftharpoons$$

$$\rightleftharpoons \underset{XXXIII}{CH_3-C\begin{matrix}\nearrow O \\ \searrow H\end{matrix}} \longrightarrow \underset{XXXIV}{CH_3COOH}$$

Procesul de autooxidare poate fi preîntâmpinat prin adăugarea unor substanțe cu caracter reducător (sulfit de sodiu) sau unii inhibitori ca benzidina sau difenilamina.

Scanned with OKEN Scanner

Eterul anestezic trebuie să prezinte un grad avansat de puritate şi să fie conservat corespunzător, în flacoane bine închise, la rece, ferit de lumină cu dopuri de plută, învelite în staniol. Pentru anestezie este indicată utilizarea sticlelor cu eter deschise în momentul folosirii.

Eterul etilic este recomandat ca anestezic general la cardiaci, în chirurgia cardiacă fiind administrat pe mască deschisă sau prin tehnici închise şi semiînchise.

1.1.4.2. Eter vinilic (XXXV)

$$H_2C = CH - O\,CH = CH_2$$

XXXV

Sinteză: prin deshidratarea a două molecule de etilenclorhidrină (XXXVI) se obține β, β-dicloro-dietil-eterul (XXXVII) care sub acțiunea etoxidului de sodiu se transformă în eter vinilic (XXXV):

$$\underset{\text{XXXVI}}{2Cl - CH_2 - CH_2 - OH} \xrightarrow[-H_2O]{} \underset{\text{XXXVII}}{Cl - CH_2 - CH_2 - O - CH_2 - CH_2 - Cl} \xrightarrow[-2HCl]{} H_2C = CH - O - CH = CH_2$$

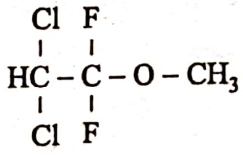
XXXV

Eterul vinilic este un lichid incolor, inflamabil, cu miros caracteristic, p.f. 28,3°C foarte puțin solubil în apă, miscibil cu solvenți organici.

Comparativ cu eterul etilic este de patru ori mai activ fiind indicat în intervenții chirurgicale ce nu depăşesc 30 minute: mica chirurgie, ortopedie, ORL, stomatologie, obstetrică [3].

1.1.4.3. Methoxyflurane (DCI) (XXXVIII)

▶ **2,2-Dicloro-1,1-difluoroetilmetileterul**



XXXVIII

A fost introdus în terapeutică în 1962.

Lichid volatil, p.f. 105°C, presiune de vapori 25 mmHg la 22°C, neinflamabil, d. 1,4262, stabil la acțiunea luminii, acizilor şi alcaliilor.

Se utilizează în intervenții chirurgicale de scurtă şi lungă durată, administrându-se pe cale inhalatorie cu dispozitive speciale. Se poate utiliza în asociere cu protoxid de azot sau oxigen.

Este hepatotoxic.

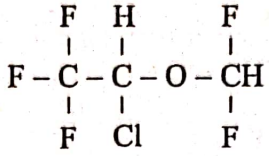
Produse farmaceutice:

Penthrane (Abbott, Wiesbaden) flacoane ce conțin 125 ml metoxyfluran.

Scanned with OKEN Scanner

1.1.4.4. Isoflurane (DCI) (XXXIX)

▶ **1-Cloro-2,2,2-trifluoroetil difluorometil eter**



XXXIX

Lichid incolor, p.f. 48,5-49°C, presiune de vapori 330 mm Hg la 25°C, neinflamabil, miscibil cu solvenți organici.

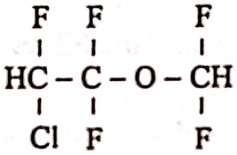
Se utilizează ca anestezic de inhalație în intervenții chirurgicale, în amestec cu 1,2-2 % protoxid de azot sau 2-3 % oxigen, cu ajutorul unor dispozitive speciale.

Produse farmaceutice:

Forene (Abbott, Wiesbaden) - 1 fl. conține 100 ml isofluran

1.1.4.5. Enflurane (DCI) (XL)

▶ **2-Cloro-1,1,2-trifluoroetil difluorometileter**



XL

Se poate prepara prin floruarea diclorometil eterului corespunzător.

Lichid volatil neinflamabil cu p.f. 56,5°C, n^{20}_D 1,3025, d^{25}_{25} 1,5167, stabil în prezență de alcalii şi lumină, miscibil cu solvenții organici, grăsimi şi uleiuri.

Acțiunea anestezică este asemănătoare halotanului.

Produse farmaceutice:

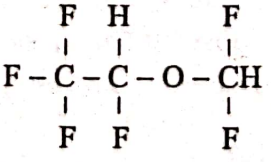
Alyrane (Anaquest) (Anglia);

Enfrane;

Enflurane (Abbott).

1.1.4.6. Desflurane (DCI) (XLI)

▶ **(±)-2-Difluorometil-1,2,2,2-tetrafluroetil eter**



XLI

Este cel mai nou derivat din seria eterilor halogenați cu însuşiri anestezice generale, aflat în ultimul stadiu al experimentărilor clinice [13, 16].

Scanned with OKEN Scanner

1.2. ANESTEZICE INTRAVENOASE

Aceste medicamente se administrează intravenos provocând o anestezie rapidă şi de scurtă durată. De obicei sunt folosite pentru inducerea anesteziei, menținerea acesteia realizându-se prin administrarea de anestezice de inhalație.

Din punct de vedere chimic anestezicele generale intravenoase aparțin derivaților acizilor barbituric şi tiobarbituric (hexobarbital, metohexital, tiobutabarbital, tiopental), acidului fenoxiacetic (propanidid) ca şi altor structuri.

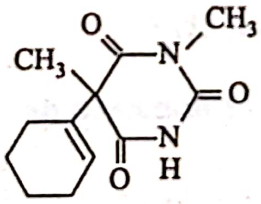
1.2.1. Derivați barbiturici şi tiobarbiturici

Derivații acidului barbituric utilizați ca anestezice generale intravenoase sunt substituiți la unul din atomii de azot cu un radical metil iar derivații acidului tiobarbituric conțin în locul atomului de oxigen din poziția 2 un atom de sulf. Aceste modificări chimice au ca rezultat creşterea caracterului lipofil şi a vitezei de metabolizare.

Caracterul acid al acestor derivați, datorat tautomeriei lactam-lactimice, permite obținerea de săruri solubile în apă, uşor de administrat sub formă de soluții injectabile.

1.2.1.1. Hexobarbital (DCI) (XLII)

▶ **Acid 5-(1'-ciclohexen-1-il)-1,5-dimetil-barbituric**

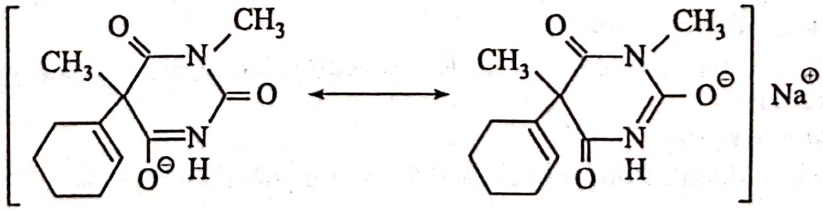


XLII

Sinteză: după schema generală de obținere a derivaților barbiturici.

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, albă, fără miros, fără gust, cu p.t. 143-145°C, greu solubilă în apă, uşor solubilă în solvenți organici.

În terapeutică se utilizează hexobarbitalul sodic:



Este foarte solubil în apă şi alcool, mai puțin solubil în cloroform şi acetonă, greu solubil în eter.

Soluția apoasă are reacție alcalină (pH = 11,5).

Se conservă în fiole bine închise, ferit de lumină, la Separanda.

Hexobarbitalul este un derivat barbituric cu acțiune ultrascurtă, folosit pentru anestezia de scurtă durată şi inducația anesteziei generale.

Produse farmaceutice:

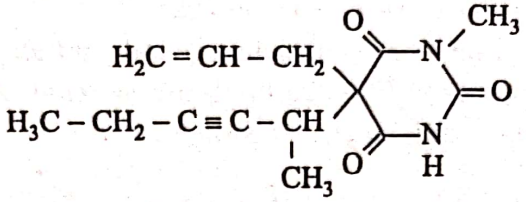
Evipan (Bayer, Leverkussen);

Cyclonal.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.1.2. Methohexital (DCI) (XLIII)

▶ **Acid 1-metil-5-alil-5-(1'-metil-pentin-2'-il)-barbituric**



XLIII

Sarea de sodiu a methohexitalului este o pulbere fără miros, higroscopică, solubilă în apă. pH-ul unei soluții apoase 5% este cuprins între 10,6 şi 11,6. Soluțiile apoase de methohexital sodium destinate administrării parenterale sunt stabile la temperatura camerei cel puțin 6 săpătămâni; soluțiile injectabile ce conțin şi clorură de sodiu sau glucoză sunt stabile aproximativ 24 ore [10].

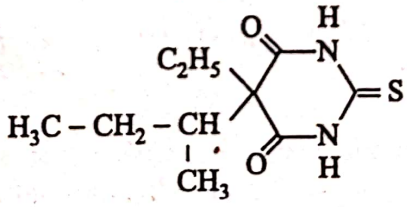
Se utilizează pe cale i.v. sub formă de sare de sodiu, pentru inducerea narcozei sub formă de soluție 1 %, în doze de 10-120 mg. Doza maximă: 750 mg. Se poate folosi şi pe cale rectală.

Produse farmaceutice:

Brevimytal Natrium (Lilly, Giessen)

1.2.1.3. Thiobutabarbital (XLIV)

▶ **Acid 5-etil-5-(1'-metil-propil)-2-tiobarbituric**



XLVI

Sub formă de sare de sodiu este o substanță solidă de culoare albă cu tentă gălbuie, cu miros caracteristic, foarte solubilă în apă.

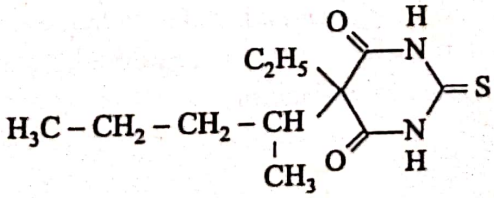
Se utilizează ca anestezic general de foarte scurtă durată în mica chirurgie şi în unele investigații dureroase.

Produse farmaceutice:

Inactin (Byk-Gulden), fiole conținând 0,5 g şi 1 g substanță uscată

1.2.1.4. Thiopental (DCI) (XLV)

▶ **Acid 5-etil-5-(1'-metil-butil)-tiobarbituric**



XLV

Scanned with OKEN Scanner

Sub formă de sare de sodiu este o pulbere cristalină, galbenă, higroscopică cu miros de sulf. Este solubil în apă şi alcool, insolubil în eter şi benzen. Soluția apoasă de concentrație 2,5 % are reacție alcalină (pH = 10,5) [11].

Are durată de acțiune ultrascurtă fiind utilizat ca anestezic de scurtă durată, ca atare, sau în asociere cu alte anestezice generale (protoxidul de azot).

Produse farmaceutice:

Pentothal (Abbott, SUA): 1 fiolă conține 0,5 g sau 1 g tiopental sodic şi carbonat de sodiu sicc. însoțită de o fiolă cu 10 ml sau 20 ml apă distilată;

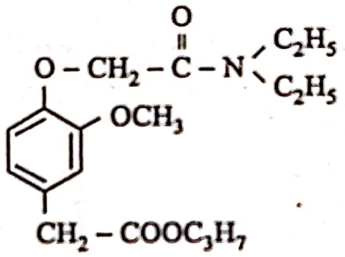
*__Thiopental__, flac. inj., 500 mg, 1 g (Biochemie, Austria);

*__Thiopentone sodium__, flac. inj., 500 mg (Astropin, Germania).

1.2.2. Derivați ai acidului fenoxiacetic

1.2.2.1. Propanidid (DCI) (XLVI)

▶ **Propilesterul acidului 3-metoxi-4-(N.N-dietilcarbamoilmetoxi)-fenilacetic**



XLVI

Se prezintă sub formă de lichid uleios de culoare galben-deschis, p.f. 210-212°C, practic insolubil în apă, solubil în alcool, cloroform [19].

Anestezic general cu durată de acțiune scurtă. După administrarea unei doze terapeutice acțiunea durează 3-5 minute, fiind rapid inactivat la nivelul ficatului şi prin acțiunea pseudocolinoesterazelor din sânge.

Se utilizează în intervenții chirurgicale de scurtă durată (excizia unghiilor, extracții dentare, reducerea fracturilor sau luxațiilor), pentru inducția anesteziei sau efectuarea unor manevre de investigare dureroase (biopsii, intubație etc.) [3].

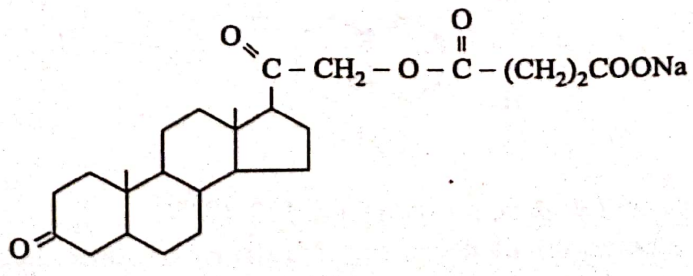
Produse farmaceutice:

Epontol - fiole a 10 ml soluție injectabilă conținând 0,5 g propanidid.

1.2.3. Derivați cu structură sterolică

1.2.3.1. Hydroxydione Sodium Succinate (DCI) (XLVII)

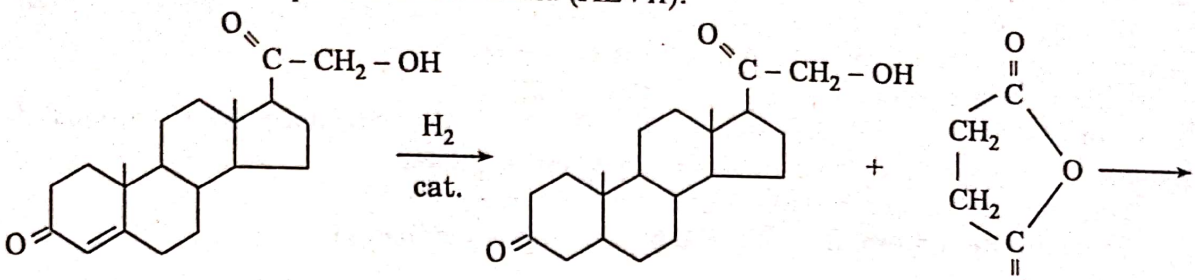
▶ **21-(3-Carboxi-1-oxopropoxi)-5-β-pregnan-3,20-diona, sarea de sodiu**



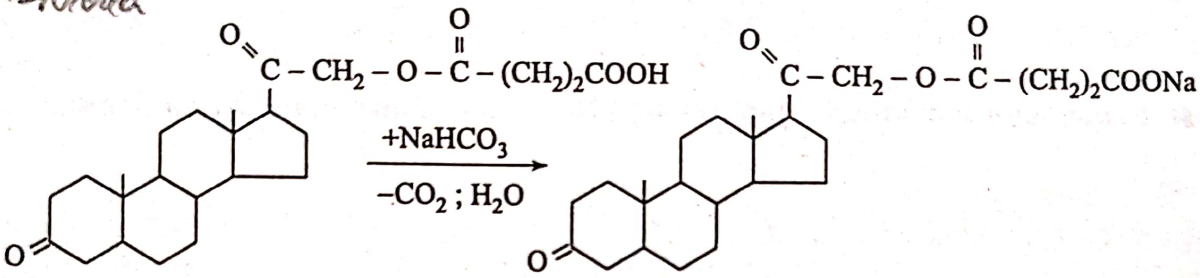
XLVII

Scanned with OKEN Scanner

Sinteză: hidrogenarea catalitică a 11-desoxi-corticosteronei (XLVIII) la 11-desoxi-4,5-dihidrocorticosteronă (XLIX) care se acilează cu anhidrida succinică (L) la acidul (LI), iar acesta se transformă apoi în sarea de sodiu (XLVII):



XLVIII XLIX L



LI XLVII

Pulbere cristalină albă sau cu tentă gălbuie, solubilă în apă. Soluția apoasă de concentrație 2% prezintă pH = 8,6 - 9,5.

Ca structură chimică hidroxidion-hemisuccinatul de sodiu se aseamănă cu hormonii sterolici fără a avea însă însușiri hormonale.

Se utilizează ca anestezic în acele cazuri în care este contraindicată administrarea barbituricelor. Se asociază de obicei cu eter, oxid de azot, halotan, potențând acțiunea acestora.

Se administrează i.v. sub formă de soluție de concentrații cuprinse între 0,5 % și 5 %.

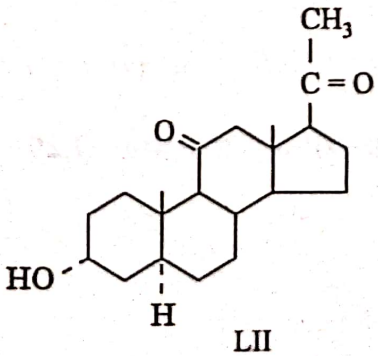
Produse farmaceutice:

Viadril;

Presuren.

1.2.3.2. Alfaxalone (DCI) (LII)

▶ **3-Hidroxipregnan-11,20-diona**



LII

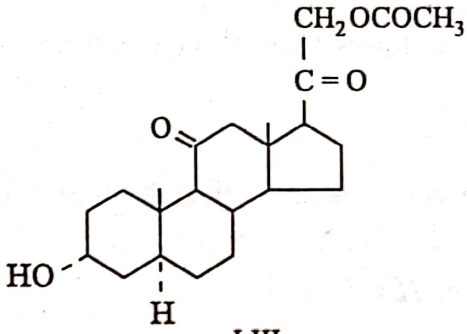
Pulbere cristalină sub formă de prisme cu p.t. 172-174°C.

Se utilizează în asociere cu alfadolon acetat (LIII) ca anestezic intravenos pentru inducerea și menținerea anesteziei.

Produse farmaceutice:
Alfatésine;
Alphadione;
Athesiu.

1.2.3.3. Alfadolon acetat (DCI) (LIII)

▶ **21-Acetoxi-3α-hidroxi-5α-pregnan-11,20-diona**

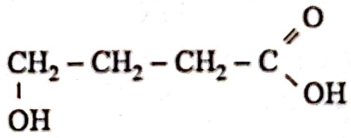


LIII

Pulbere cristalină cu p.t. 175-177°C [23].
Se utilizează în asociere cu alfaxalona pentru a-i mări activitatea.

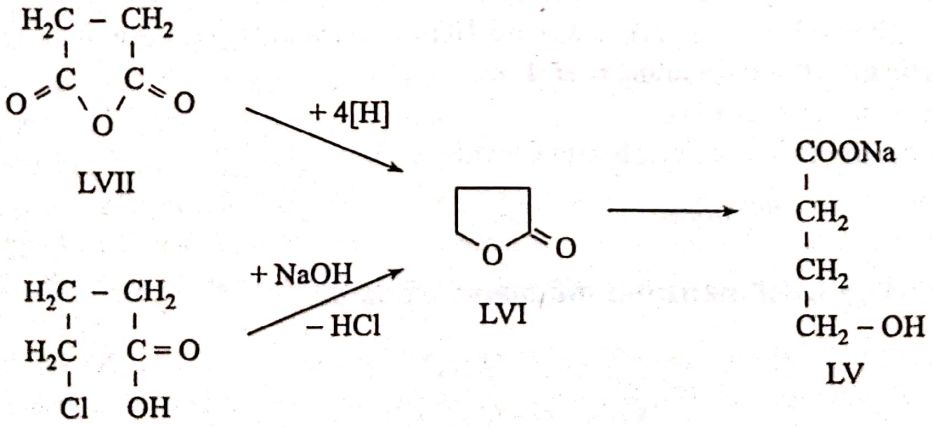
1.2.4. Derivați cu structuri diverse

1.2.4.1. Acid γ-hidroxi-butiric (DCI) (LIV)



LIV

Sinteză: sarea de sodiu a acidului γ - hidroxibutiric (LV) se obține prin hidroliza γ-butirolactonei (LVI) cu hidroxid de sodiu. (LVI) se poate prepara prin reducerea anhidridei succinice (LVII) sau ciclizarea acidului γ - clorobutiric (LVIII) în prezență de NaOH [18]:



LVII LVIII LVI LV

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină albă sau cu tentă gălbuie, cu miros slab specific, higroscopică. Este ușor solubilă în apă, solubilă în alcool etilic. Soluția apoasă are pH 7,7-8,7 putând fi sterilizată prin fierbere timp de 30 minute.

Scanned with OKEN Scanner

Ca structură chimică şi însuşiri farmacologice, acidul γ - hidroxibutiric se apropie de acidul γ - aminobutiric.

Hidroxibutiratul de sodiu pătrunde cu uşurinţă în SNC manifestând acţiune sedativă şi miorelaxantă centrală, iar în doze mai mari este anestezic [9].

Potenţează acţiunea medicamentelor anestezice şi analgezice.

Se utilizează în chirurgie, obstetrică şi ginecologie, în special la bolnavii aflaţi în stare de hipoxie, pe cale orală (100-200 mg/kg sub formă de soluţie apoasă sau sirop cu 40-60 minute înaintea intervenţiei chirurgicale) sau parenteral, intravenos (10-120 mg/kg) şi intramuscular (120-150 mg/kg).

Este condiţionat în diferite forme farmaceutice: pulbere, soluţie injectabilă de concentraţie 20 % şi sirop 5 %.

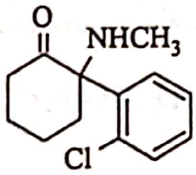
Produse farmaceutice:

Natrium oxybutyricum;

Somsanit (Köhler, Alsbach-Hähnlein): o fiolă de 10 ml conţine 2,42 g hidroxibutirat de sodiu.

1.2.4.2. Ketamine (DCI) (LIX)

▶ **2-(2-Clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona**



LIX

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină albă cu p.t. 262-263°C, solubilă în apă 20 g/100 ml; pH-ul soluţiei apoase este 3,5 - 5,5 [11].

La administrarea intravenoasă şi intramusculară manifestă acţiune anestezică generală şi analgezică.

Se utilizează în mica chirurgie, dar şi în intervenţii chirurgicale de durată în asociere cu alte anestezice generale.

Produse farmaceutice:

*__Calypsol__, flac. inj. (Gedeon Richter);

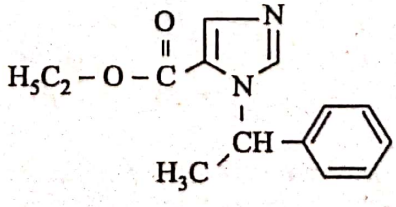
Ketalar (Parke-Dawis, SUA), flacoane a 10 ml conţinând 50 mg ketamină bază/1 ml şi de 20 ml, conţinând 10 mg ketamină bază/1 ml;

*__Narcamon__, fiole (Spofa);

*__Volonarcon-05-1__, sol. inj. (Berlin Chemie Ag.).

1.2.4.3. Etomidate (DCI) (LX)

▶ **(+)-Etil-1-(α-metil-benzil)-5-imidazolcarboxilat.**



LX

Pulbere cristalină cu p.t. 67°C (din diizopropileter).

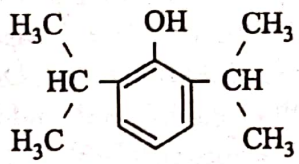
Anestezic puternic, de scurtă durată fără însuşiri analgezice, utilizat intravenos în neuroleptanalgezie şi în asociere cu anestezice de inhalaţie.

Produse farmaceutice:

Hypnomidate (Janssen, Neuss) 1 ml soluţie injectabilă conţine 2 mg etomidat şi 0,35 ml propilenglicol.

1.2.4.4. Propofol (DCI) (LXI)

▶ **2,6-Di-izopropilfenol**



LXI

Sinonime: *Disoprofol, Diprivan.*

Lichid cu $p.f._{30}$ 136°C.

Se utilizează sub formă de soluţie injectabilă utilizând ca solvent uleiul de soia, la administrare intravenoasă pentru inducerea şi menţinerea anesteziei, în intervenţii chirurgicale de scurtă durată.

Produse farmaceutice:

Diprivan;

Disoprofol.

Bibliografie

1. **Albert A.** - *Selective Toxicity, The physico-chemical basis of therapy*, Moskwa "Mediţina", 1989
2. **Cojocaru Zenaida şi colab.** - *Chimie Farmaceutică*, curs anul IV, partea I, Litografia IMF Iaşi, 1979
3. **Dobrescu D.** - *Farmacoterapie practică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989
4. **Doerge F.R.** - *Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1982
5. **Goodman and Gilamn's** - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Macmillan Publishing Co., INC, New York, 1980
6. **Helwig H., Hans-Hartwig D.** - *Helwig Arznemittel, Ein Handbuch für Arzte und Apotheker*, Wissenschafliche Verlags-gesellschaft mbH Stuttgart, 1988
7. **Horig Chr., Koch H., Mayer E., Selchau M.** - *Pharmazie* 1975, 553 - 571
8. **Kazanskii B.A., Lukina M.Y., Nahapetyan L.A., Zotova S.V.** - *Him. prom.*, 1960, 6, 462 - 468
9. **Mamelak M.** - *Neuroscience and Biobehavioural Reviews* 1989, 13, 187 - 198
10. **Martindale** - *The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press 1989
11. **Maschokovski M.D.** - *Lekarstvennîe sredestva*, Kişinău, Ed. Cartea Modovenească, 1989
12. **Mc Ginty R.L.** - *Brevet SUA 3 082 263*, 1963
13. **Miller D.E., Greene M.N.** - Anesth. Analg., 1990, 70, 1 - 2

Scanned with OKEN Scanner

14. **Negwer M.** - *Organisch-chemische Arzneitmittel und ihre Synonyma*, Akademie Verlag Berlin 1977
15. **Nesmeyanova O.A., Safonova I.L., Nakhapetyan L.A., Loza G.V., Ovodova V.A., Lukjina M.Y., Kazanaskii B.A.** - *Byull. izobr.*, 1965, 15, 28 - 31
16. **Polavarapu L.P., Cholii L.A., Vernice G.** - *J. Pharm. Science* 1993, 82, 8, 791 - 793
17. **Porsius A.J., Zwieten P.A.** - *Arzeneim.* - Forsch., 1976, 26, 1999 - 2001
18. **Rubțov M.V., Baycikov A.G.** - *Sinteticesckie himiko-farmațevticeskie preaparatî*, Izd. Mediția, Moskva, 1971
19. **Zota V.** - *Chimie Farmaceutică*, Ed. Medicală, Bucureşti 1985
20. x x x - *Farmacopeea Română*, Ediția a IX-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976
21. x x x - *Farmacopeea Română*, Ediția a X-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993
22. x x x - *Pharmacopoea Helvetica*, Editio Septima, Deutsche Ausgabe, Bern, 1987
23. x x x - *The Merck Index*, Tenth Edition, Merck and Co., INC., Rahway, N.J., USA
24. x x x - *Rote Liste*, Aulendorf, Germania, 1993
25. x x x - *USAN and the USP dictionary of drug names* 1992.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2
HIPNOTICE ŞI SEDATIVE

Sunt deprimante neselective ale SNC care în funcție de doză, produc somn asemănător celui fiziologic sau diminuă hiperexcitabilitatea psihomotorie şi senzitivă. Unul din aceste efecte poate predomina, de aceea nu se poate vorbi de un efect hipnotic sau sedativ pur, substanțele cu aceste însuşiri fiind tratate împreună.

2.1. BROMURI

În terapeutică se folosesc bromurile de amoniu, potasiu, calciu, sodiu şi stronțiu pentru proprietățile lor sedative, dar şi în stări de spasmofilie sau tulburări alergice [23].

Se administrează în general pe cale orală sub forma unor preparate magistrale sau parenteral exclusiv intravenos (bromura de calciu, bromura de stronțiu) [27].

2.1.1. Bromura de amoniu (FRX) (I)

NH_4Br

I

Sinonime: *ammonii bromidum.*

Pulbere cristalină albă, higroscopică, fără miros, cu gust sărat, care la încălzire se volatilizează. Este solubilă în apă (1:1,5), alcool (1:15). Soluția apoasă prezintă pH acid.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină.

Are acțiune sedativă şi anticonvulsivantă, fiind utilizată sub formă de poțiuni sau granule, în doze de 2-3 g/zi ca sedativ sau 4-6 g/zi ca antiepileptic.

2.1.2. Bromura de potasiu (FRX) (II)

KBr

II

Sinonime: *kalii bromidum.*

Cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust sărat . Este solubilă în apă (1:1,7), alcool (1:200), glicerină (1:4).

Soluția apoasă prezintă reacție neutră sau slab alcalină.

Se conservă în recipiente bine închise ferit de lumină şi umiditate.

Se utilizează ca sedativ, ca atare sau în asociere cu alte bromuri.

2.1.3. Bromura de calciu (FRX) (III)

$CaBr_2 \cdot 2H_2O$

III

Sinonime: *calcii bromidum.*

Pulbere cristalină albă sau masă granuloasă albă delicvescentă, fără miros, cu gust la început arzător, apoi sărat şi slab amar. Este solubilă în apă (1:0,8), alcool (1:1), practic insolubilă în eter şi cloroform.

BIBLIOTECA UNIVERSITARĂ

Scanned with OKEN Scanner

Soluția apoasă are reacție neutră.

Se utilizează pe cale orală sub formă de poțiuni în doze de 1-5 g/zi sau parenteral (i. v.) soluție injectabilă 10 %.

Produse farmaceutice:

Bromura de calciu, sol. inj., 10%/10 ml (Sicomed, România)

2.1.4. Bromura de sodiu (FRX) (IV)

NaBr

IV

Sinonime: *natrii bromidum.*

Pulbere cristalină albă, solubilă în apă (1:1,2), alcool (1:16).

Soluția apoasă are reacție neutră sau slab alcalină.

Se utilizează ca sedativ.

2.1.5. Bromura de stronțiu (FRX) (V)

$SrBr_2.6H_2O$

V

Sinonime: *strontii bromidum.*

Cristale incolore, higroscopice, fără miros, cu gust sărat. Prin încălzire, substanța se dizolvă în apa de cristalizare.

Este solubilă în apă (1:0,4), alcool (1:1,6), practic insolubilă în eter.

Soluția apoasă are reacție neutră.

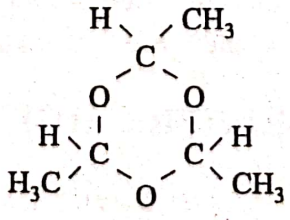
Se utilizează ca sedativ pe cale orală sub formă de poțiuni sau granule, sau parenteral (i. v.) ca soluție injectabilă 10-20 % în doze de 3-6 g/zi.

2.2. ALDEHIDE ŞI DERIVAȚI

Dintre compuşii organici cu proprietăți hipnotice, reprezentanții acestei clase sunt primii folosiți în terapeutică: cloralul introdus în 1869, cel de-al doilea, paraldehida în 1882.

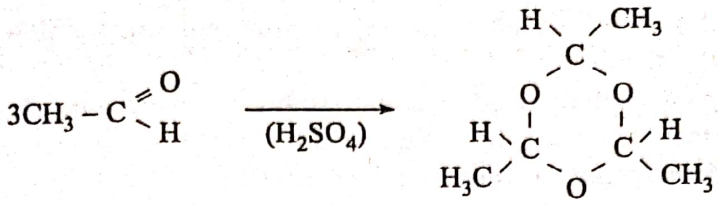
2.2.1. Paraldehida (VI)

▶ **2,4,6-Trimetil-1,3,5-trioxan**



VI

Sinteză: trimerizarea acetaldehidei sub acțiunea urmelor de acizi (H_2SO_4) sau $ZnCl_2$ la o temperatură de peste 10°C:



VI

Lichid incolor, cu miros caracteristic şi gust arzător, parţial solubil în apă, miscibil cu majoritatea solvenţilor organici şi uleiuri.

Deşi este un bun hipnotic cu o toxicitate scăzută prezintă dezavantajul unui gust şi miros neplăcut şi persistent şi acţiune iritantă asupra mucoaselor.

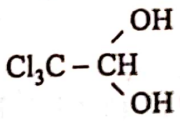
Pentru acţiunea hipnotică se administrează per os în doze de 4-10 ml.

Poate fi utilizat şi ca anestezic de bază administrându-se rectal 30 ml.

Deoarece sub acţiunea luminii şi oxigenului se descompune în acetaldehidă şi acid acetic, paraldehida se conservă în sticle mici, pline, bine închise, ferit de lumină.

2.2.2. Chloral hydrate (USP) (VII)

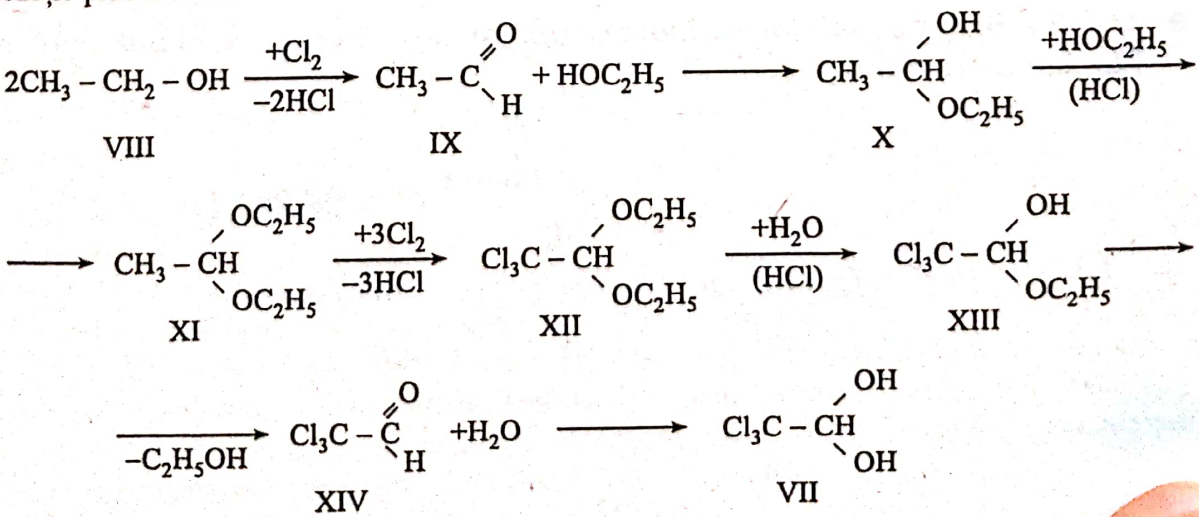
▶ **2,2,2-Tricloro-1,1-etandiol**



VII

Sinteză: barbotarea unui curent de clor în etanol, la început la rece, temperatura mărindu-se progresiv la aproximativ 100°C.

Iniţial are loc dehidrogenarea unei părţi din etanol (VIII) cu formarea aldehidei acetice (IX) la care se adiţionează o moleculă de alcool etilic formându-se semiacetalul (X); acesta sub acţiunea catalitică a HCl rezultat în sistem, reacţionează cu o nouă moleculă de alcool etilic trecând în acetalul etilic (XI). În prezenţa excesului de clor din sistem, acesta este clorurat la tricloroacetalul etilic (XII) care în prezenţa HCl şi a apei hidrolizează parţial la semiacetalul etilic al aldehidei tricloroacetice (XIII). Prin fierberea acesteia cu H_2SO_4 conc. în vase de fontă emailată, se obţine cloralul anhidru (XIV) care se separă din mediu de reacţie prin distilare:



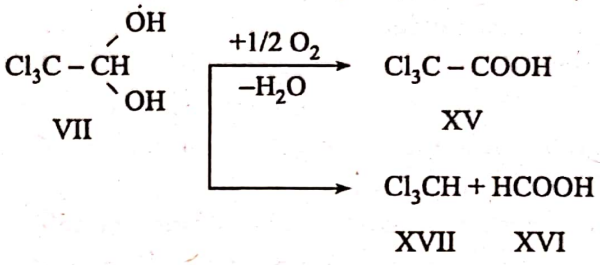
Cloralul anhidru este un lichid uleios, incolor, cu miros iritant, cu p.f. 97,6°C, d. 1,512.

La tratare cu apă în cantități echimoleculare se formează cloralhidrat (VII).

Cloralhidratul se prezintă sub formă de cristale incolore, transparente sau pulbere cristalină albă, cu miros caracteristic și gust amar, p.t. 52-4°C.

Este solubil în apă, alcool, eter, cloroform, glicerină și uleiuri grase.

Prin conservare necorespunzătoare, în prezența aerului și luminii se descompune cu formarea de acid tricloracetic (XV), acid formic (XVI), cloroform (XVII) și alți produși:



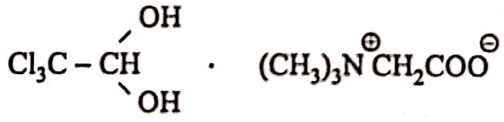
Cloralhidratul este hipnotic, sedativ, anticonvulsivant și analgezic.

Efectul sedativ apare după 10-15 minute, iar cel hipnotic după 30-45 minute de la administrare și durează 5-8 ore [28].

Ca sedativ și hipnotic se administrează per os sub formă de poțiuni sau sirop, în doze de 0,25-1 g pentru o dată, până la 4 g/zi.

Deoarece cloralulhidrat este iritant al mucoaselor, administrarea per os sau intrarectal se face în asociere cu guma arabică.

2.2.3. Chloral Betaine (DCI) (XVIII)



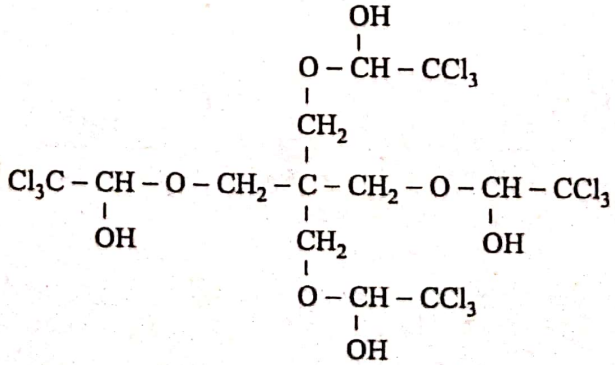
XVIII

Combinație complexă a cloralhidratului cu betaina, cu însușiri hipnotice și sedative egale cu conținutul în cloralhidrat: 870 mg corespund la 500 mg cloralhidrat [6].

Comparativ cu cloralulhidrat prezintă avantajul că nu are gust, iar efectele de iritare gastrică sunt mai rare.

2.2.4. Petrichloral (DCI) (XIX)

▶ **1,1'-[2,2-Bis[(2,2,2-tricloro-1-hidroxietoxi)metil]-1,3-propanedil bis(oxi)]bis-[2,2,2-tricloroetanol]**



XIX

Sinonime: *pentaeritrolcloral.*

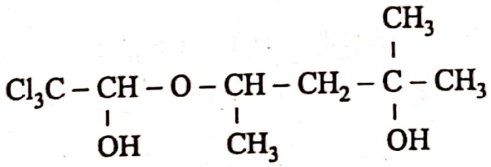
Este hemiacetalul cloralului cu pentaeritrolul introdus în terpapeutică în 1955 ca sedativ şi hipnotic [6].

Nu are mirosul neplăcut şi gustul amar al cloralului.

Se recomandă ca sedativ diurn în doze de 300 mg per os, iar ca hipnotic în doze de 600 mg-1,2 g/zi.

2.2.5. Chloralodol (DCI) (XX)

▶ **2-Metil-4-(2',2',2'-tricloro-1'-hidroxietoxi)-2-pentanol**



XX

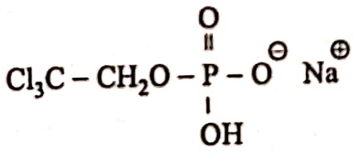
Hemiacetal al cloralului, care în stomac hidrolizează la cloral, fiind mai bine suportat de organism.

1,6 g Clorhexadol corespunde la 1 g cloral hidrat.

Sinonime: *chlorhexadol.*

2.2.6. Triclofos sodium (DCI) (XXI)

▶ **2,2,2-Tricloroetil dihidrogensodium fosfat**



XXI

Este esterul fosforic al tricloroetanolului care în organism hidrolizează rapid la tricloroetanol, componentă cu însuşiri sedativo-hipnotice [6].

Concentraţia serică maximă în tricloroetanol se realizează după o oră, timpul de înjumătăţire fiind de 11 ore.

Se utilizează sub formă de soluţie şi comprimate pentru administrare orală ca hipnotic în doze de 1,5 g cu 15-30 minute înainte de culcare [22].

2.3. ALCOOLI

Pe lângă însuşirile antiseptice, alcoolii se caracterizează şi prin acţiune hipnotică, aceasta fiind influenţată de o serie de factori după cum urmează [4]:

1. numărul atomilor de carbon din moleculă. Acţiunea hipnotică creşte proporţional cu numărul atomilor de carbon (concomitent crescând şi toxicitatea) fiind maximă la C_6 - C_8.

2. natura atomului de carbon de care se leagă gruparea hidroxilică. Acţiunea hipnotică creşte în ordinea: alcool primar < alcool secundar < alcool terţiar.

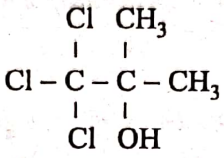
Scanned with OKEN Scanner

3. numărul grupărilor hidroxil din moleculă. Acțiunea hipnotică scade o dată cu creşterea numărului grupărilor - OH din moleculă. Exemplu: alcoolul hexilic este un hipnotic puternic pe când manitolul este lipsit de activitate.

4. prezența halogenilor în moleculă (clor, brom) intensifică acțiunea hipnotică. Aceasta este influențată pozitiv de prezența în structură a unei legături duble sau triple.

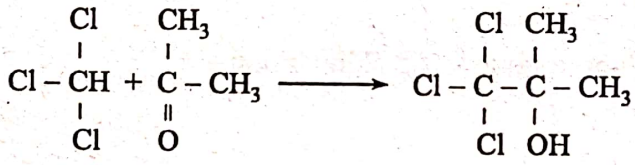
2.3.1. Chlorobutanol (DCI)(XXII)

▶ **1,1,1-Tricloro-2-metil-propan-2-ol**



XXII

Se prepară prin reacționarea cloroformului (XXIII) cu acetona (XXIV) în prezența hidroxidului de potasiu sau a amidurii de sodiu:



XXIII XXIV XXII

Cristale incolore, translucide, cu miros şi gust camforat, p.t. 76-9°C, greu solubile în apă, uşor solubile în alcool, eter, cloroform, glicerină, solubile în uleiuri grase şi ulei de parafină.

Este incompatibil cu substanțe acide şi alcaline, cu timolul, fenolul, metolul.

Se conservă în vase bine închise, ferit de lumină.

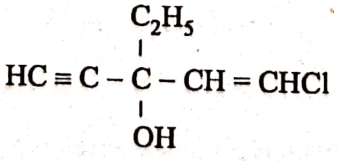
Ca hipnotic se administrează per os în doze de 0,30 - 1,20 g producând un somn care durează 5-8 ore.

În doze sub hipnotice poate fi utilizat ca antivomitiv.

Se poate utiliza şi extern pentru proprietățile sale antiseptice şi anestezice locale, sub formă de picături, unguente sau pulberi.

2.3.2. Ethclorvynol (DCI)(XXV)

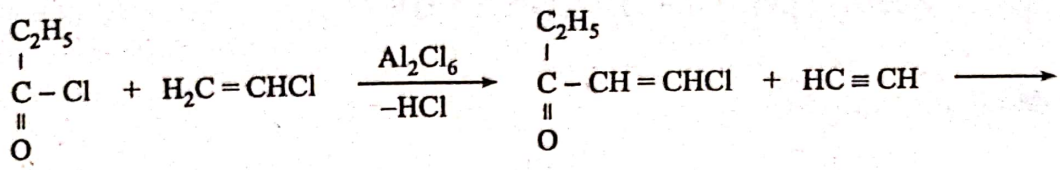
▶ **3-Etil-1-cloropent-1-en-4-in-3-ol**



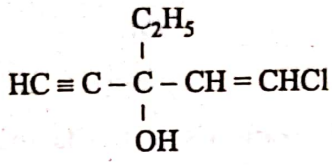
XXV

Sinteză: prin reacționarea clorurii de propionil (XXVI) cu clorura de vinil (XXVII) în prezența Al_2Cl_6 se obține β-clorovinil-etil-cetona (XXVIII) care formează cu acetilena (XXIX) ethclorvynol (XXV):

Scanned with OKEN Scanner



XXVI XXVII XXVIII XXIX



XXV

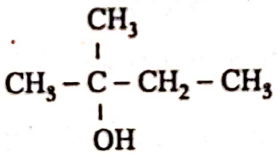
Lichid cu miros camforat, care se închide la culoare prin expunere la lumină şi aer. Nu este miscibil cu apa în schimb este miscibil cu majoritatea solvenţilor organici.

Este sedativ, hipnotic şi anticonvulsivant. Ca hipnotic se utilizează în doze de 0,30-1 g per os, somnul apare după 15-30 minute şi durează 5-6 ore.

În doze de 0,1-0,2 g ori pe zi poate fi utilizat ca sedativ.

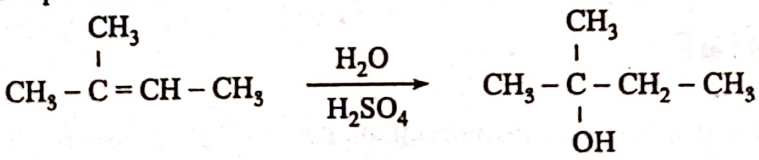
2.3.3. Hidrat de amilen (XXX)

▶ **Alcool amilic terţiar**



XXX

Sinteză: adiţia apei la 2-metil-2-butenă (XXXI) în prezenţa H_2SO_4 60 %:



XXXI XXX

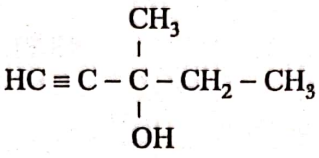
Lichid incolor, miros camforat cu gust arzător, miscibil cu apa şi majoritatea solvenţilor organici.

La administrarea orală este hipnotic, prezintă însă dezavantajul că este iritant pentru mucoasa gastrică şi produce obişnuinţă.

Scanned with OKEN Scanner

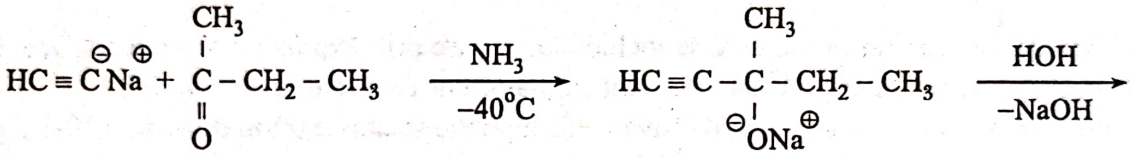
2.3.4. Methyl pentynol (DCI) (XXXII)

▶ **3-Metil-1-pentin-3-ol**

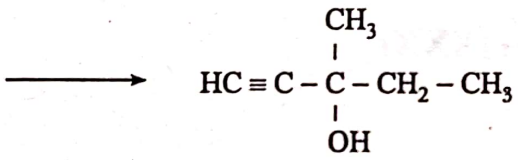


XXXII

Sinteză: adiția acetilurii de sodiu (XXXIII) la metiletilcetonă (XXXIV) în amoniac lichid la -40°C:



XXXIII XXXIV



XXXII

Lichid incolor sau gălbui, cu miros aromat, p.f. 120°C, solubil în apă (1:10), miscibil cu alcoolul și eterul.

Este hipnotic cu acțiune rapidă, dar de scurtă durată. Se administrează per os în doze de 0,25-2 g/zi, efectul apare după 30-60 minute și durează 3-5 ore.

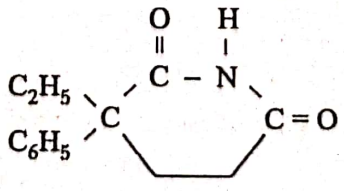
La administrări repetate este hepatotoxic.

2.4. IMIDE

Sunt cunoscute și sub numele de piperidindione. Au fost studiate pentru acțiunea asupra SNC deoarece în structura lor chimică se regăsesc elemente structurale proprii derivaților barbiturici.

2.4.1. Glutethimide (DCI) (FRX) (XXXV)

▶ **3-Etil-3-fenil-2,6-piperidindiona**

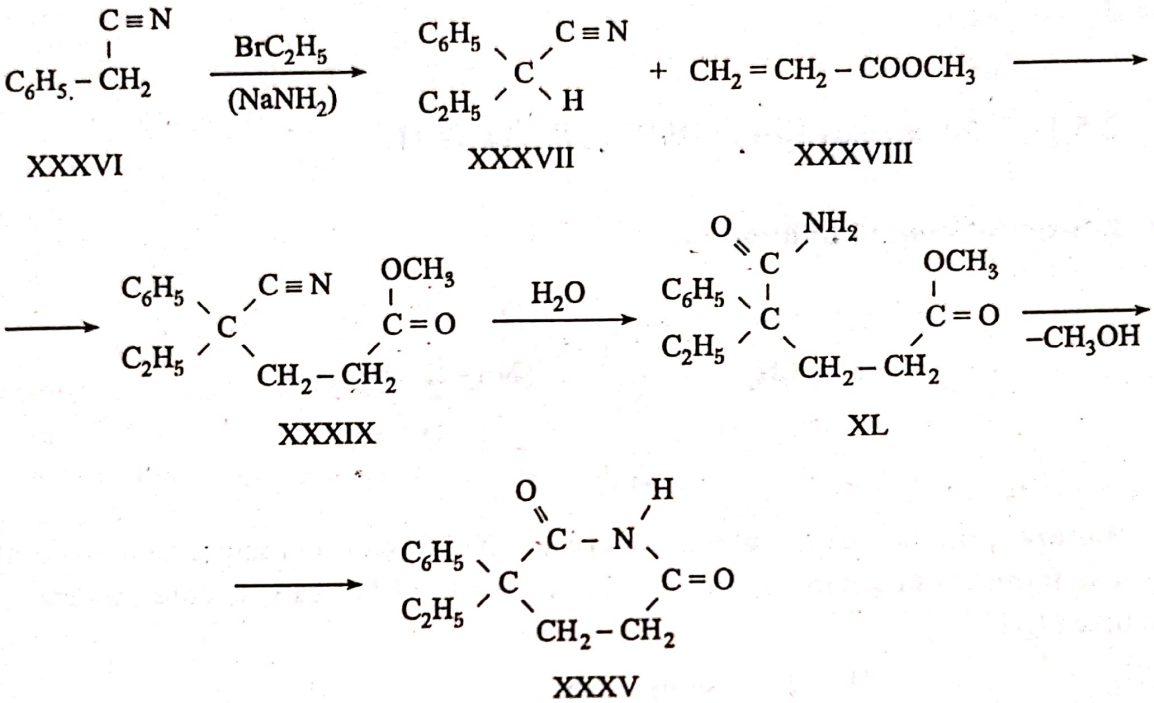


XXXV

A fost introdusă în terapeutică în 1954 ca hipnotic și sedativ.

Scanned with OKEN Scanner

Sinteză: prin alchilarea nitrilului acidului fenilacetic (XXXVI) cu bromură de etil în prezența $NaNH_2$ se obține etilfenil-acetonitrilul (XXXVII) care apoi se adiționează la acrilatul de metil (XXXVIII) formând nitrilesterul acidului 2-etil-2-fenil-glutaric (XXXIX), prin hidroliza acestuia se obține intermediarul (XL) care se ciclizează apoi la gultetimida (XXXV):



XXXVI XXXVII XXXVIII XXXIX XL XXXV

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, albă, cu p.t. 85-8°C, insolubilă în apă, solubilă în etanol, eter, cloroform.

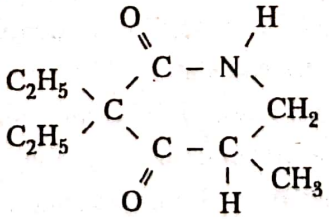
Efectul hipnotic apare la 30 minute după administrare şi durează 4-8 ore. Se administrează pe cale orală 250-500 mg înainte de culcare, iar ca sedativ 200-500 mg.

Produse farmaceutice:

*__Glutetimid__: compr. (Terapia).

2.4.2. Methyprylon (DCI) (XLI)

▶ 3,3-Dietil-5-metil-2,4-piperidindiona



XLI

Introdus în terapeutică în 1955.

Cristale cu p.t. 74-7°C, solubile în apă, alcool, benzen, cloroform.

Se utilizează pe cale orală în doze de 0,05 g ca sedativ şi 0,250 - 0,400 g ca hipnotic.

Produse farmaceutice:

Noludar comprimate a 200 mg.

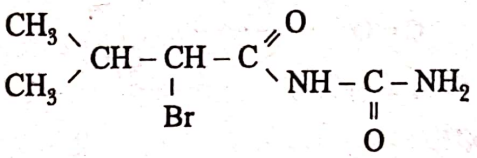
Scanned with OKEN Scanner

2.5. UREIDE ACICLICE

Compușii cu însușiri hipnotice și sedative din această serie sunt derivați acilați ai ureei în care restul acil aparține unui acid alifatic, cu catenă ramificată având în structură un atom de brom.

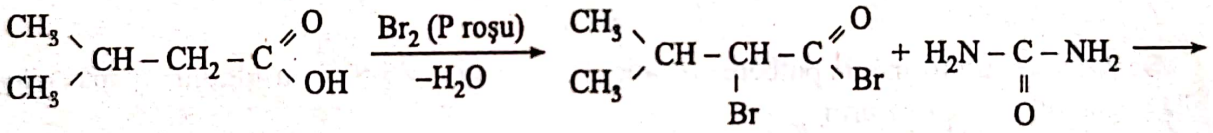
2.5.1. Bromizovalum (DCI) (FRX) (XLII)

▶ **2-Bromo-3-metil-butiluree**

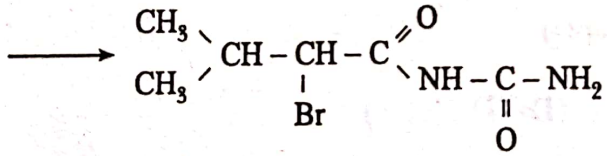


XLII

Sinteză: prin tratarea acidului izovalerianic (XLIII) cu brom în prezența fosforului roșu se formează bromura de 2-bromo-izovalerianil (XLIV) care se condensează apoi cu ureea (XLV):



XLIII XLIV XLV



XLII

Oficinal în FRX, bromizovalum se prezintă sub formă de pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, p.t. 145-153°C; este solubil în alcool, eter, cloroform, greu solubil în apă. Soluția apoasă are reacție neutră sau slab acidă.

FR prevede doze maxime pentru o dată 1,50 g, iar pentru 24 ore 3 g.

Este un hipnotic și sedativ ușor prezentând și slabă acțiune anticonvulsivantă.

Ca sedativ se administrează per os, 2-3 comprimate a 0,30 g/zi. Ca hipnotic în aceleași doze cu 30 minute înainte de culcare.

Produse farmaceutice

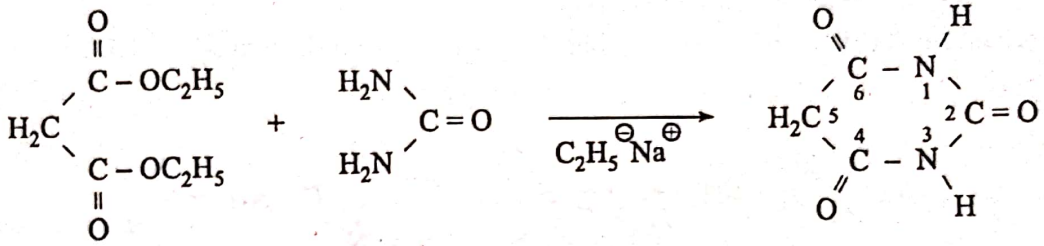
Bromizoval: comprimate conținând 0,30 g bromizoval;

Bromoval, compr. (Sicomed).

Scanned with OKEN Scanner

2.6. DERIVAŢI BARBITURICI

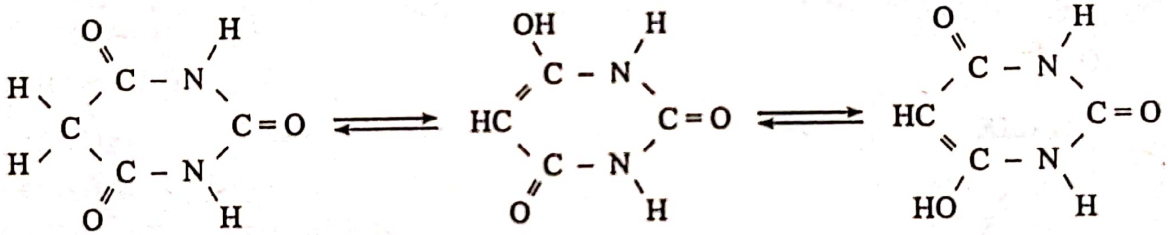
Acidul barbituric (2,4,6-triceto-hexahidro-pirimidina)(XLVI) se obţine prin condensarea malonatului de dietil (XLVII) cu ureea (XLV) în mediu de alcool etilic absolut în prezenţa etoxidului de sodiu (XLVIII):



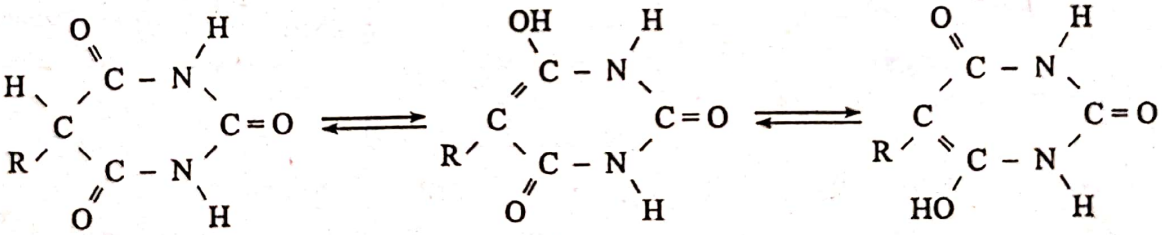
XLVII XLV XLVIII XLVI

Gruparea metilen (-CH_2-) din poziţia 5 a acidului barbituric este reactivă putând da reacţii de condensare cu derivaţi conţinând gruparea carbonil, se poate nitroza etc.

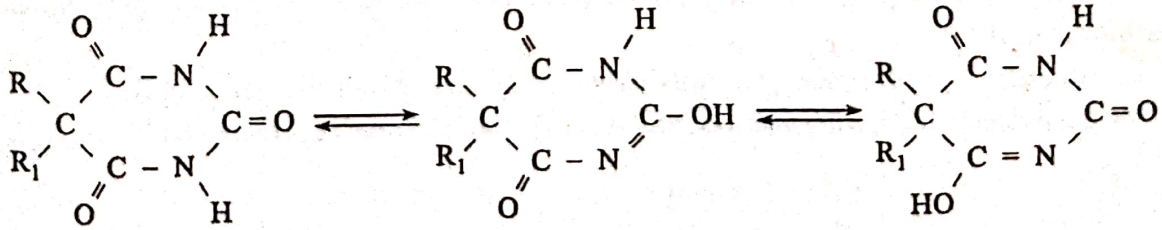
Datorită mobilităţii atomilor de hidrogen din poziţia 5, poate avea loc o tautomerie ceto-enolică, răspunzătoare de caracterul acid al acidului barbituric (de 5-6 ori mai pronunţat decât aciditatea acidului acetic):



Caracterul acid se păstrează dacă unul din atomii de hidrogen din poziţia 5 este substituit:



În cazul derivaţilor barbiturici disubstituiţi caracterul acid este mai slab şi el este determinat de tautomeria lacatam-lactimică:



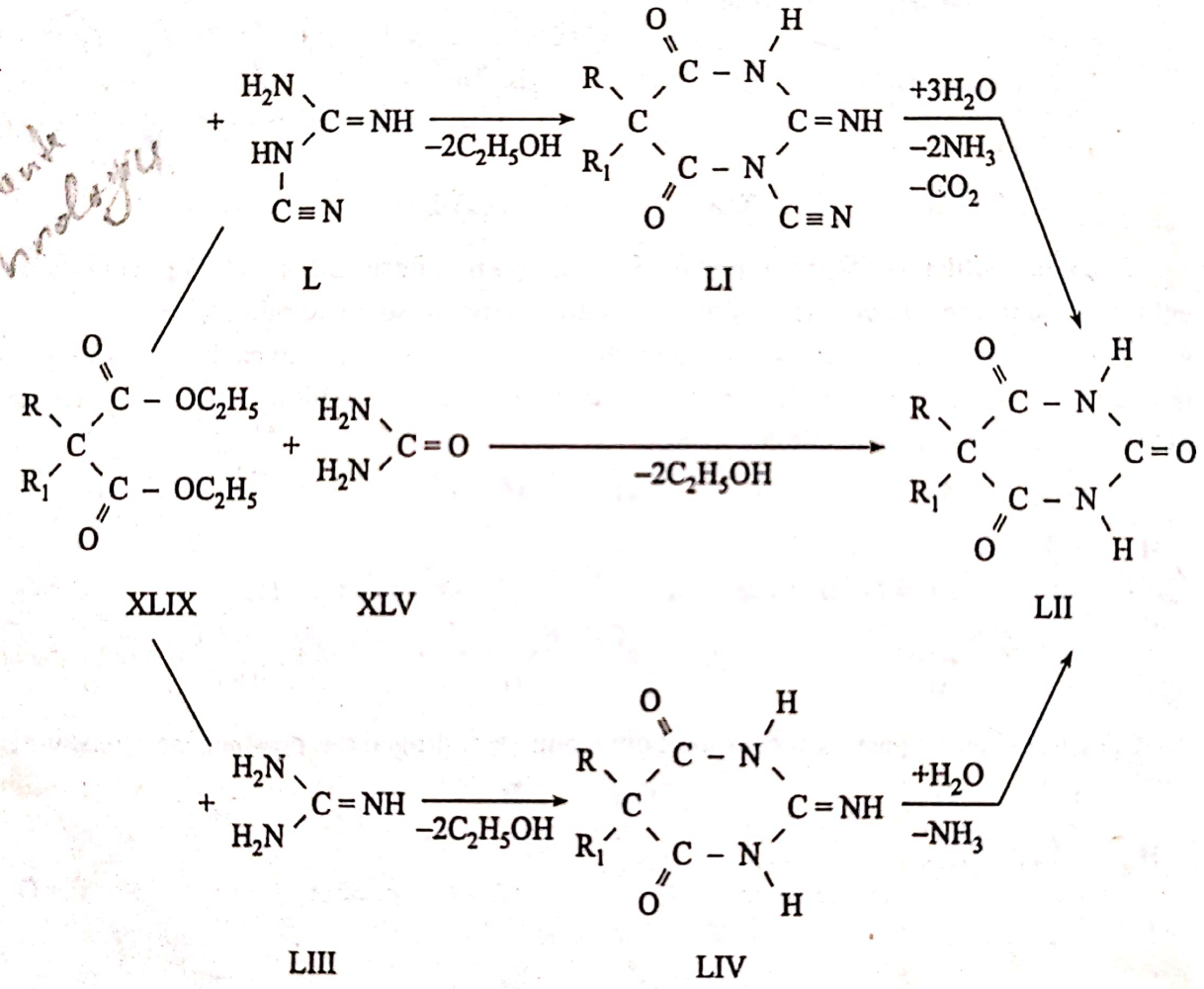
Datorită acestui fapt derivaţii barbiturici disubstituiţi pot forma cu alcaliile săruri solubile în apă, proprietate utilizată în terapeutică pentru obţinerea de derivaţi barbiturici hidrosolubili.

Interesant de remarcat că acidul barbituric este lipsit de însuşiri farmacologice, acestea apar numai în cazul substituirii celor doi atomi de hidrogen din poziţia 5. De aceea prezintă interes cunoaşterea metodelor de sinteză a derivaţilor disubstituiţi.

Sinteza derivaților barbiturici 5,5 - disubstituiți se poate realiza prin două grupe de metode:

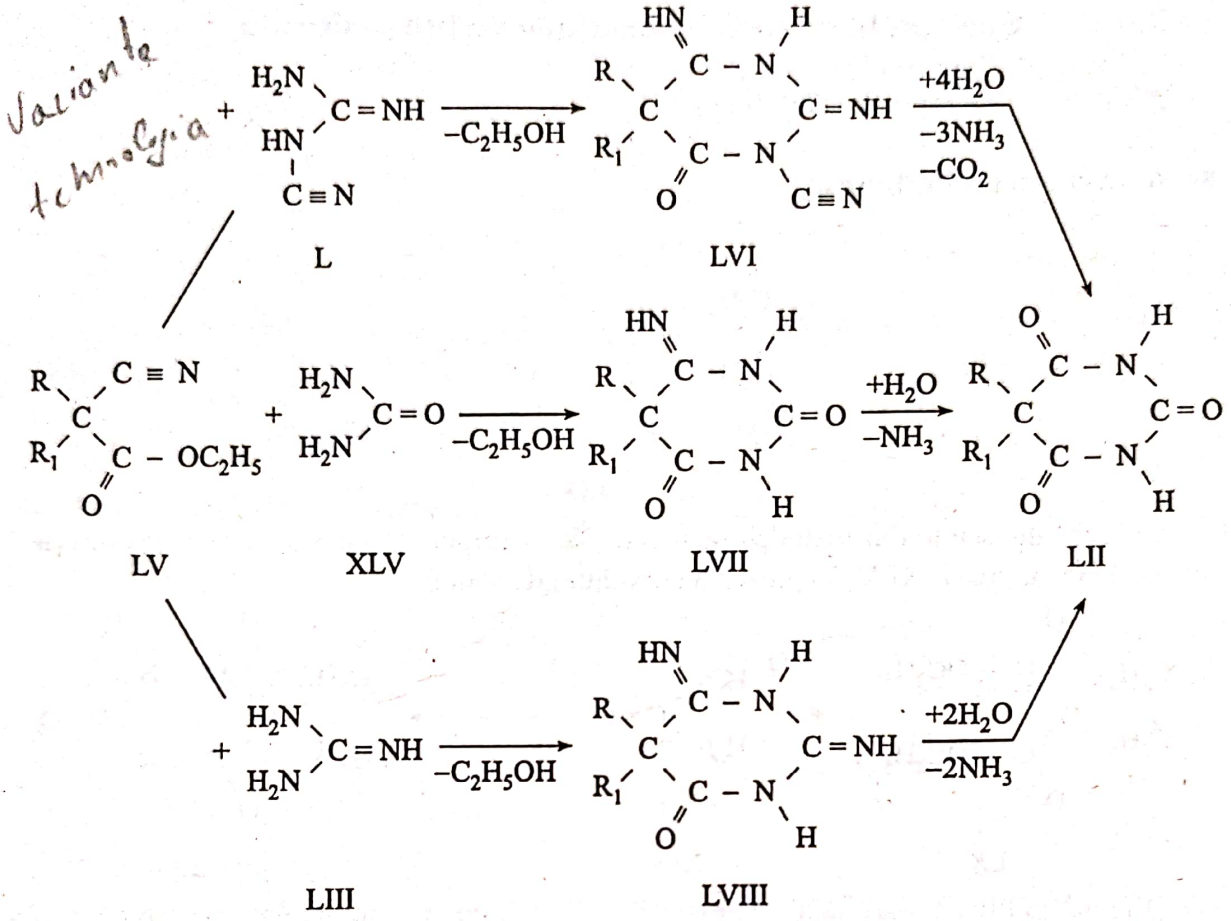
Grupa A: condensarea esterilor malonici disubstituiți (XLIX) în mediu de etanol absolut în prezența etoxidului de sodiu cu:

1. cianguanidina (L) când se obține intermediarul (LI) care prin hidroliză se transformă în derivatul barbituric (LII);
2. uree (XLV) conduce direct la (LII);
3. guanidina (LIII) rezultă intermediarul (LIV) care se hidrolizează la (LII):



Grupa B: condensarea esterilor cianacetici disubstituiți (LV) în mediu de etanol absolut în prezența etoxidului de sodiu cu:

1. cianguanidina (L) rezultând intermediarul (LVI) care se hidrolizează apoi la derivatul barbituric (LII);
2. uree (XLV) se formează intermediarul (LVII) care se hidrolizează la (LII);
3. guanidina (LIII) rezultă intermediarul (LVIII) hidrolizat apoi la derivatul barbituric (LII):



Derivaţii barbiturici sunt substanţe solide, greu solubile în apă la rece, mai solubile la cald, având reacţie slab acidă.

Cu alcaliile formează săruri solubile în apă, imprimând mediului reacţie alcalină. Deoarece în mediu alcalin derivaţii barbiturici se pot descompune, sărurile lor se infiolează în stare solidă, solvându-se în ser fiziologic în momentul întrebuinţării.

Derivaţii barbiturici în formă acidă, fiind insolubili în apă, pentru prepararea soluţiilor injectabile se utilizează ca solvent propilenglicolul.

Derivaţii barbiturici pot fi utilizaţi ca hipnotice, sedative, anticonvulsivante, anestezice şi preanestezice, potenţarea acţiunii analgezice, în funcţie de natura substituenţilor de la atomii C_5, N_1 sau N_3.

După intensitatea deprimării SNC derivaţii barbiturici se împart în:

a. barbiturice sedative şi hipnotice;

b. barbiturice narcotice.

După durata de acţiune derivaţii barbiturici se clasifică în următoarele grupe importante [5]:

1. cu acţiune de lungă durată (6 ore sau mai mult): mephobarbital, metharbital, phenobarbital;

2. cu acţiune de durată medie (3-6 ore): amobarbital, aprobarbital, butabarbital, talbutal;

3. cu durată scurtă de acţiune (2-3 ore): pentobarbital, secobarbital, ciclobarbital;

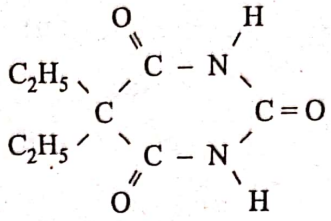
4. cu acţiune de foartă scurtă durată (20-30 minute): hexobarbital, tiopental.

Scanned with OKEN Scanner

2.6.1. Derivați barbiturici cu acțiune de lungă durată

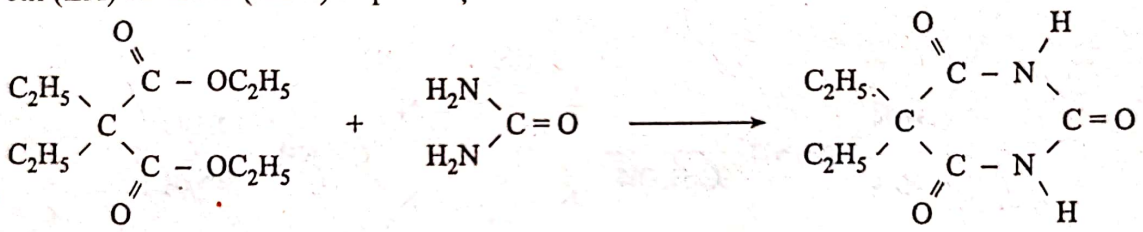
2.6.1.1. Barbital (DCI) (LIX)

▶ **Acid-5,5-dietilbarbituric**



LIX

Sinteză: după una din metodele generale, de exemplu, condensarea dietilmalonatului de etil (LX) cu ureea (XLV) în prezența etoxidului de sodiu:



LX XLV LIX

Oficinal în FR IX, barbitalul se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă cu p.t. 189-191°C fără miros, cu gust slab amar, solubil în apă (1:70), alcool (1:10), eter (1:40), cloroform (1:75).

Se dizolvă în soluții de hidroxizi și carbonați alcalini.

Se conservă în recipiente bine închise ferit de lumină.

FR prevede doze maxime pentru o dată 0,75 g, iar pentru 24 ore 1,50 g.

Barbitalul este hipnotic și sedativ utilizat în doze de 0,250-0,500 g per os sub formă de comprimate sau caşete.

2.6.1.2. Barbital sodium (FRX) (LXI)

▶ **5,5-Dietil-barbiturat de sodiu**

Sinonime: *veronal sodic, medinal.*

Este descris în FRX ca o pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar și slab leșios. La aer se carbonatează. Este solubil în 5 p apă, foarte puțin solubil în alcool, practic insolubil în eter și cloroform.

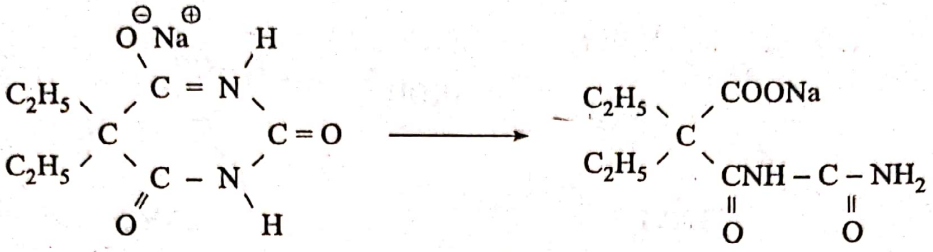
Este incompatibil cu substanțe cu reacție acidă, săruri de alcaloizi.

Se conservă în vase bine închise, la Separanda.

FRIX prevede doze maxime pentru o dată 0,75 g, pentru 24 ore 1,50 g.

Soluția apoasă de barbital sodic prezintă reacție alcalină, iar prin conservare în timp are loc o reacție de hidroliză a ciclului hexahidropirimidinic cu formarea carbodiamido-dietilmalonatului de dietil (LXII) lipsit de proprietăți hipnotice:

Scanned with OKEN Scanner

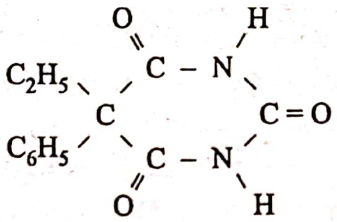


LXI LXII

Are aceleaşi utilizări ca şi barbitalul, în plus, poate fi administrat şi parenteral, sub formă de soluţii injectabile 10 %.

2.6.1.3. Phenobarbital (DCI) (FRX) (LXIII)

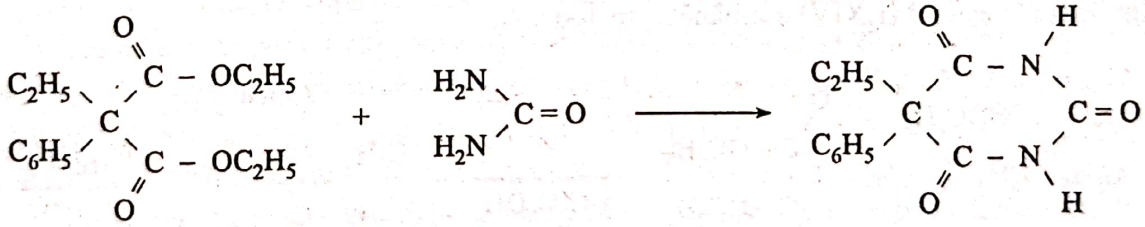
▶ **Acid 5-etil-5-fenilbarbituric**



LXIII

Sinonime: luminal.

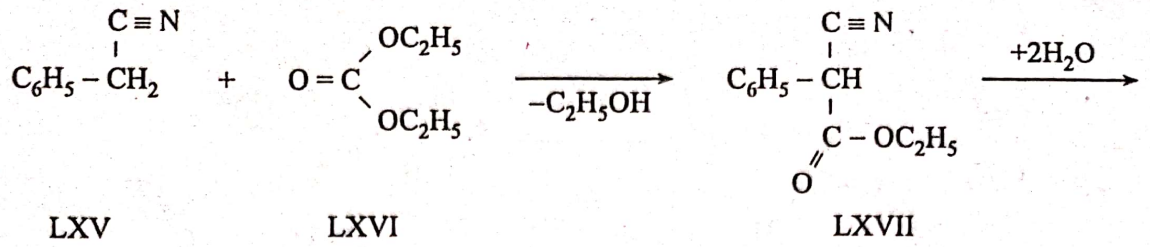
Sinteză: prin una din metodele generale componenta malonică fiind 2-etil-2-fenilmalonatul de dietil (LXIV):



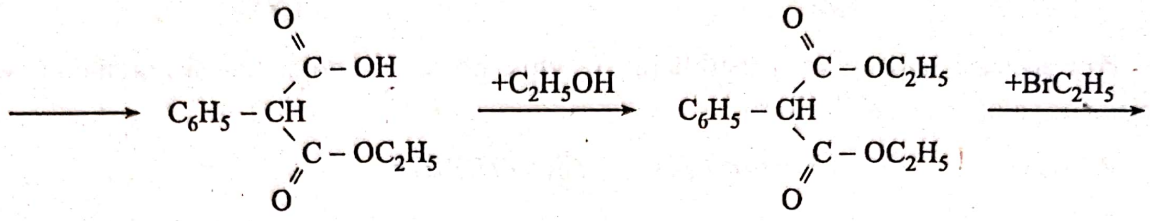
LXIV XLV LXIII

Componenta malonică (LXIV) poate fi preparată prin mai multe metode:

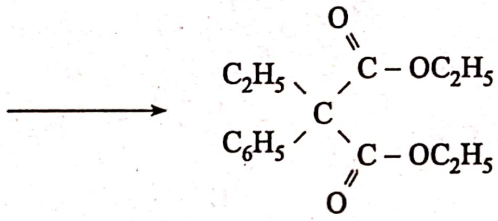
Metoda A: prin reacţionarea cianurii de benzil (LXV) cu carbonatul de dietil (LXVI) în mediu de alcool etilic absolut în prezenţa etoxidului de sodiu se formează cianfenil-acetatul de etil (LXVII), care se hidrolizează la acidul (LXVIII), iar apoi se esterifică cu alcool etilic, obţinându-se 2-fenilmalonatul de dietil (LXIX); prin alchilarea (LXIX) cu bromură de etil în prezenţa etoxidului de sodiu rezultă esterul (LXIV):



LXV LXVI LXVII

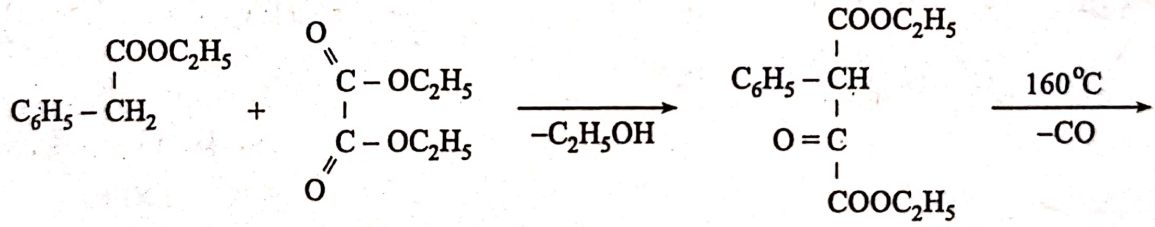


LXVIII LXIX

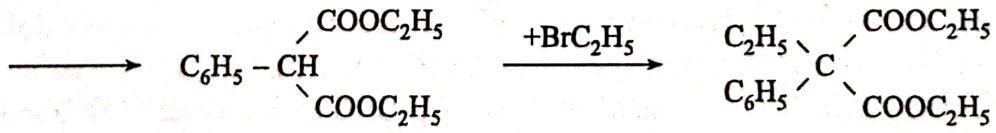


LXIV

Metoda B: prin condensarea fenilacetatului de etil (LXX) cu oxalatul de dietil (LXXI) se obține cetoesterul (LXXII) iar prin distilare în vid la temperatura de 160°C, are loc eliminarea oxidului de carbon formându-se 2-fenilmalonatul de dietil (LXIX) care se alchilează la esterul (LXIV) asemănător metodei A:



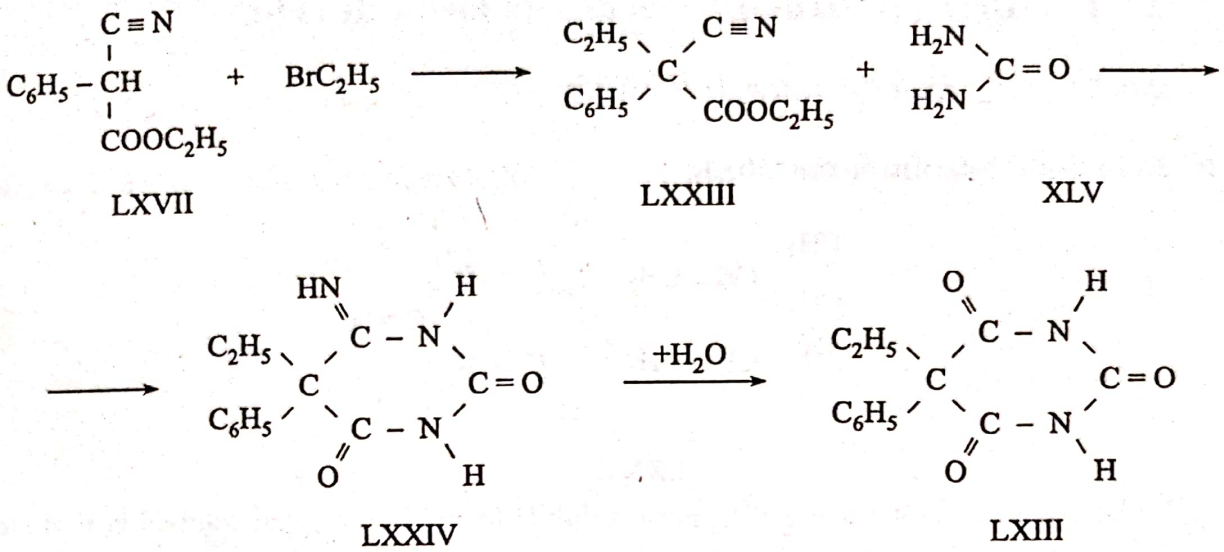
LXX LXXI LXXII



LXIX LXIV

O altă metodă utilizează drept materie primă în sinteza fenobarbitalului, feniletilcianacetatul de etil (LXXIII) în locul feniletilmalonatului de dietil (LXIX). Compusul (LXXIII) se obține prin alchilarea fenilcianacetatului de etil (LXVII) cu bromură de etil după care se condensează cu ureea (XLV) la intermediarul (LXXIV), acesta prin hidroliză formând fenobarbitalul (LXIII):

Scanned with OKEN Scanner



LXVII LXXIII XLV

LXXIV LXIII

Fenobarbitalul se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă, p.t. 174-8°C, fără miros, cu gust amar, uşor solubil în alcool, puţin solubil în cloroform, foarte greu solubil în apă. Se dizolvă în soluţii de hidroxizi şi carbonaţi alcalini.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină.

FRIX prevede doze maxime pentru o dată 0,300 g, iar pentru 24 ore 0,600 g.

Fenobarbitalul este hipnotic şi sedativ cu durată lungă de acţiune prezentând şi importante însuşiri anticonvulsivante.

Ca antiepileptic se utilizează cu bune rezultate în marele rău epileptic şi acţiune mai redusă în micul rău epileptic.

Fiind bine suportat de copii se utilizează pe scară largă ca antiepileptic în pediatrie.

Se administrează per os sub formă de pulberi, comprimate, poţiuni, ca atare, sau în asociere cu alte substanţe medicamentoase. Parenteral se utilizează sub formă de soluţie 10 % în propilenglicol.

Produse farmaceutice:

*__Fenobarbital__: comprimate conţinând 0,015 g şi 0,100 g fenobarbital; fiole conţinând soluţie injectabilă 10 % fenobarbital în propilenglicol;

*__Gardenal__, compr. (Specia).

2.6.1.4. Phenobarbital sodium (DCI) (FRX) (LXXV)

Se prezintă ca o pulbere cristalină albă, higroscopică, fără miros, cu gust slab amar. La aer se carbonatează, este solubil în apă (1:1,5) alcool (1:10), practic insolubil în eter şi cloroform.

Se conservă în recipiente bine închise.

FRIX prevede doze maxime: pentru o dată 0,300 g, iar pentru 24 ore 0,600 g.

Deoarece în soluţie apoasă fenobarbitalul sodic se descompune datorită pH-ului alcalin, soluţiile injectabile se stabilizează cu dietileterul glicerinei.

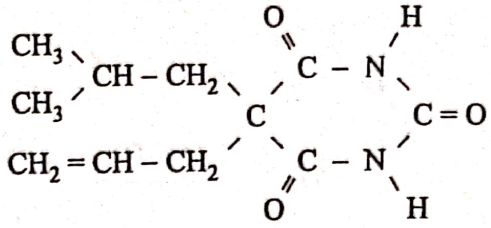
Are aceleaşi întrebuinţări ca fenobarbitalul.

Scanned with OKEN Scanner

2.6.2. Derivați barbiturici cu durată medie de acțiune

2.6.2.1. Butalbital (DCI) (LXXVI)

▶ **Acid 5-alil-5-izobutil-barbituric**



LXXVI

Pulbere cristalină cu p.t. 138-9°C, puțin solubilă în apă la rece, mai solubilă la fierbere, solubilă în etanol, cloroform, soluții de carbonați și hidroxizi alcalini.

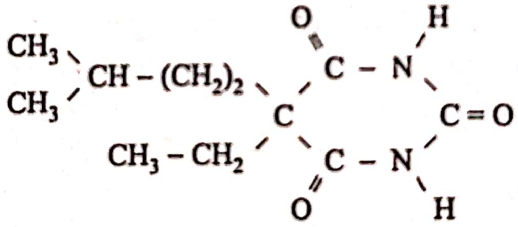
Se utilizează ca sedativ și hipnotic cu acțiune de durată medie.

Produse farmaceutice:

Amaphen;
Phrenilin;
Plexonal;
Triad.

2.6.2.2. Amobarbital (DCI) (FRX) (LXXVII)

▶ **Acid 5-etil-5-izopentil-barbituric**



LXXVII

Pulbere cristalină albă, p.t. 155-9°C, greu solubilă în apă, solubilă în etanol, eter, cloroform, solubilă în soluții de carbonați și hidroxizi alcalini.

Ca sedativ se utilizează în doze de 16-50 mg, ca hipnotic sau preanestezic 100-200 mg, iar ca anticonvulsivant în doze de 200-400 mg.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 16-24 ore.

Produse farmaceutice:

Amylbarb;
Amytal;
Dormital, compr. (Sicomed);
Tuinal;
Vitaphren.

2.6.2.3. Amobarbital sodic (LXXVIII) (FRX)

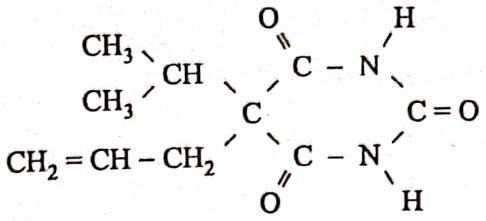
Sarea de sodiu a amobarbitalului prezentând avantajul față de acesta că este solubilă în apă putând fi utilizat pe cale orală, rectală și parenteral (intramuscular sau subcutan). Are aceleași utilizări ca amobarbitalul.

Scanned with OKEN Scanner

Ca hipnotic se utilizează în mod obişnuit în doze de 100 mg.

2.6.2.4. Aprobarbital (DCI) (LXXIX)

▶ **Acid 5-alil-5-izopropil-barbituric**



LXXIX

Cristale cu gust amar, p.t. 140-141,5°C aproape insolubil în apă, eter de petrol, hidrocarburi alifatice. Este solubil în alcool, cloroform, eter, acetonă, benzen, acid acetic glacial, soluții de alcalii.

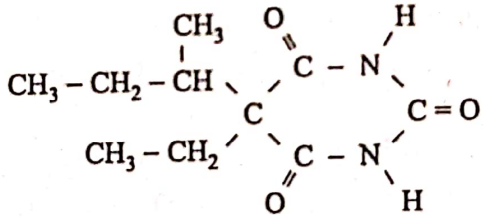
Se utilizează pe cale orală, ca sedativ şi hipnotic, în doze de 20-60 mg.

Produse farmaceutice:

Alurate

2.6.2.5. Butabarbital sodium (DCI) (LXXX)

▶ **5-sec-Butil-5-etilbarbiturat de sodiu**



LXXX

Ca acid liber prezintă p.t. 165-168°C.

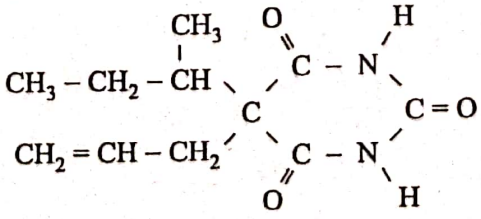
1 g substanță este solubilă în 2 ml apă, 7 ml alcool. Insolubilă în eter, benzen.

pH-ul soluției apoase 1 % are valori cuprinse între 9,0-10,2.

Se utilizează pe cale orală ca sedativ în doze de 8 la 60 mg, iar ca hipnotic, 100 mg până la 200 mg, acțiunea durează 5-6 ore.

2.6.2.6. Talbutal (DCI) (LXXXI)

▶ **Acid 5-sec.-butil-5-alil barbituric**



LXXXI

Cristale cu p.t. 108-110°C (din apă sau alcool). Este practic insolubil în apă şi eter de petrol, solubil în alcool, cloroform, eter, acetonă, acid acetic glacial, soluții de alcalii.

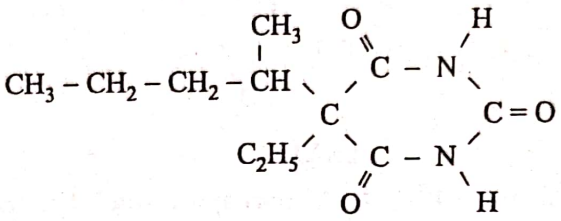
Scanned with OKEN Scanner

A fost introdus în terapeutică în 1955 ca hipnotic şi sedativ cu durată medie de acţiune. Ca sedativ se utilizează în doze de 30-50 mg, iar ca hipnotic în doze de 120 mg.

2.6.3. Derivaţi barbiturici cu durată scurtă de acţiune

2.6.3.1. Pentobarbital sodium (DCI) (LXXXII)

▶ **5-Etil-5-(1-metil-butil)barbituratul de sodiu**



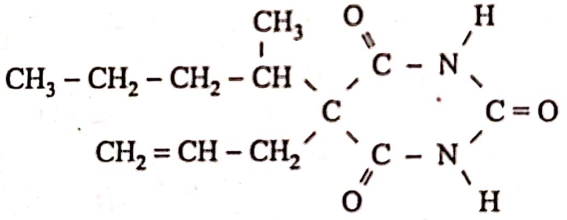
LXXXII

Pulbere cristalină de culoare alb cu gust amar, uşor solubilă în apă şi alcool, practic insolubilă în eter.

Derivat barbituric cu durată scurtă de acţiune utilizat ca hipnotic. Se administrează per os în doze de 15-200 mg/zi sau intravenos în doze de 50-200 mg/zi.

2.6.3.2. Secobarbital sodium (DCI) (LXXXIII)

▶ **5-Alil-5-(1-metilbutil)-barbiturat de sodiu**



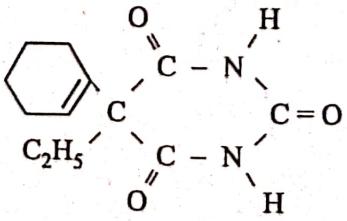
LXXXIII

Pulbere albă, higroscopică cu gust amar. Foarte solubilă în apă, solubilă în alcool, practic insolubilă în eter.

Se utilizează ca hipnotic la administrare orală sau rectală în doze de 100-200 mg. Se poate administra şi parenteral în doze de 100 mg.

2.6.3.3. Cyclobarbital (DCI) (FRX) (LXXXIV)

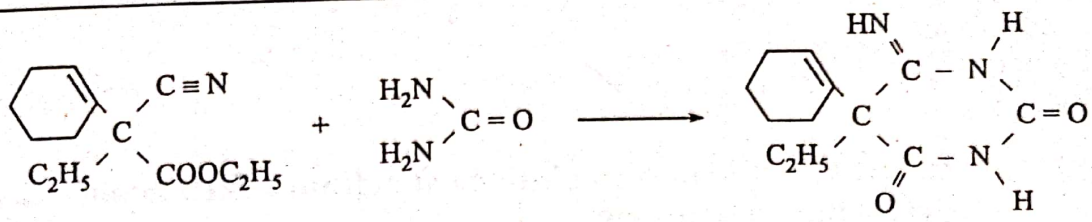
▶ **Acid-5-(1-ciclohexen-1-il)-5-etilbarbituric**



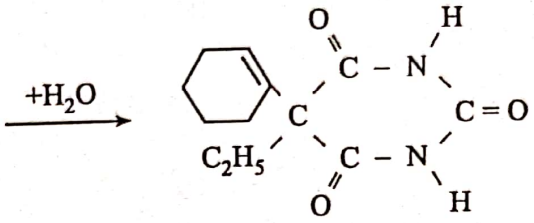
LXXXIV

Sinteză: prin una din metodele generale, de exemplu, condensarea 2-ciclohexenil-2-etilcianacetatului de etil (LXXXV) cu ureea (XLV) se obţine intermediarul (LXXXVI), iar apoi prin hidroliză rezultă ciclobarbitalul (LXXXIV):

Scanned with OKEN Scanner

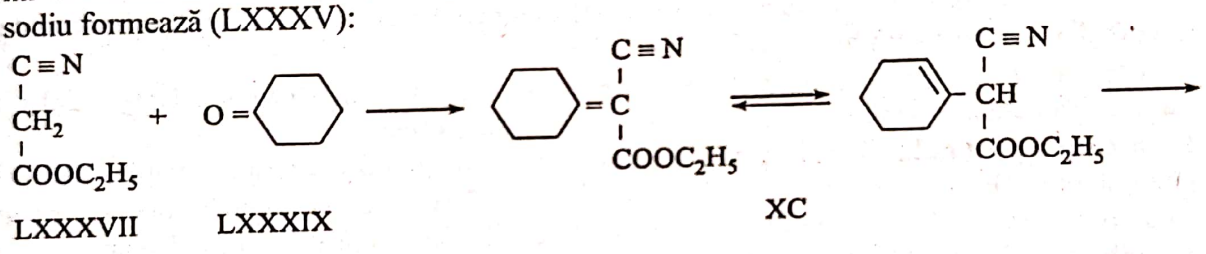


LXXXV XLV LXXXVI

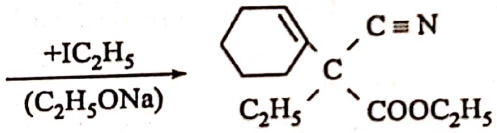


LXXXIV

2-Ciclohexenil-2-etilcian-acetatul de etil (LXXXV) se poate prepara prin condensarea cianacetatului de etil (LXXXVII) cu ciclohexanona (LXXXIX) obținându-se 2-ciclohexenil-cianacetatul de etil (XC) care prin alchilare cu iodură de etil în prezența etoxidului de sodiu formează (LXXXV):

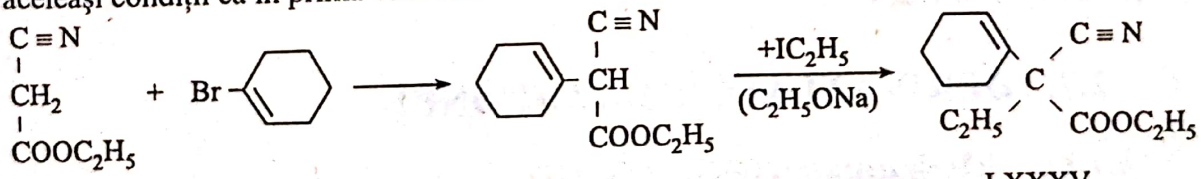


LXXXVII LXXXIX XC



LXXXV

Într-o altă variantă compusul (LXXXV) se poate prepara prin tratarea (LXXXVII) cu 1-bromo-1-ciclohexenă (XCI) când se obține (XCII) care se alchilează cu iodură de etil în aceleaşi condiții ca în prima variantă:



LXXXVII XCI XCII LXXXV

Cristale sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, p.t. 173°-175°C. Este solubil în apă (1:800), alcool (1:500), eter (1:5), cloroform (1:20), se dizolvă în soluții de hidroxizi şi carbonați alcalini.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină.

FRIX prevede doze maxime pentru o dată 0,30 g, iar pentru 24 ore 0,60 g.

Ca sedativ se administrează per os în doze de 50-100 mg de 1-2 ori/zi, iar ca hipnotic 200-400 mg cu 30 minute înainte de culcare.

Produse farmaceutice:

*Ciclobarbital, compr. (Sicomed);

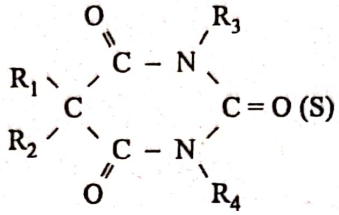
Cyclosedal;

Scanned with OKEN Scanner

Fenodormo;
Prodorm;
Rapidal.

2.6.4. Relații între structura chimică și acțiunea farmacologică a derivaților barbiturici

Derivații barbiturici corespund formulei generale:



Acidul barbituric ($R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$), capul de serie al acestor derivați este lipsit de însușiri farmacologice; activitatea apare prin introducerea a doi subtituienți la atomul C_5, astfel ca împreună să formeze un număr de atomi de carbon cuprins între 4 și 9. Derivații în structura cărora acest număr este mai mare de 9 sunt inactivi sau manifestă însușiri convulsivante.

Activitatea farmacologică este mai pronunțată în cazul în care cei doi substituienți din poziția 5 sunt diferiți. Activitatea hipnotică este mai pronunțată dacă unul din substituienții din poziția 5 au structură hipnogenă: vinil, alil.

Prezența în poziția 5 a unor grupări polare (- OH, = C = O, - COOH, NH_2, - SO_3H) diminuă sau chiar îndepărtează însușirile depresive asupra SNC.

Prezența unui radical fenil alături de unul alchil în poziția 5 conferă derivaților însușiri antiepileptice. Existența a doi radicali fenil în poziția 5 conduce la compuși inactivi iar în cazul prezenței unui radical fenil alături de unul benzil, apar proprietăți convulsivante.

Înlocuirea grupării carbonil din poziția 2 din structura fenobarbitalului cu o grupare metilen conduce la derivatul primidona cu însușiri anticonvulsivante.

Introducerea unui radical metil la unul din atomii de azot conduce la derivați cu ațiune mai intensă asupra SNC, cu efect rapid și durată scurtă de acțiune.

Substituirea ambilor atomi de azot conduce la compuși cu acțiune convulsivantă.

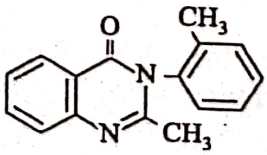
Înlocuirea atomului de oxigen exociclic din poziția 2 cu un atom de sulf (derivați tiobarbiturici) are ca rezultat conferirea unei acțiuni rapide și intense.

Prin substituirea concomitentă a pozițiilor 1,3,5,5 cu diverși radicali organici apar proprietăți convulsivante.

2.7. DERIVAȚI AI CHINAZOLONEI

2.7.1. Methaqualon (DCI) (XCIII)

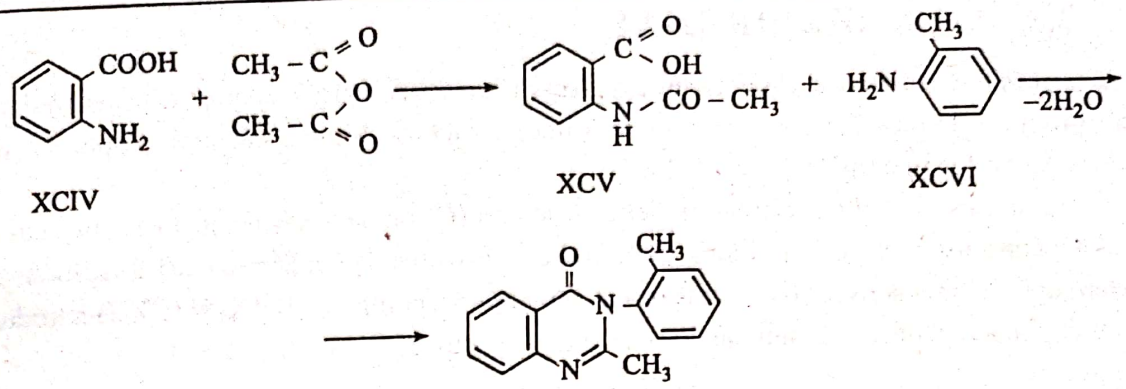
▶ **2-Metil-3-o-tolil-4(3H)-chinazolinona**



XCIII

Sinteză: prin acetilarea acidului antranilic (XCIV) se obține acidul N-acetil-antranilic (XCV) care la tratare cu o-toluidină (XCVI) formează metaqualon (XCIII):

Scanned with OKEN Scanner



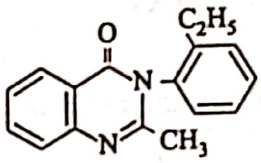
XCIV XCV XCVI

XCIII

Pulbere cristalină albă, p.t. 115°C, insolubilă în apă, solubilă în alcool, eter, cloroform.
Hipnotic şi sedativ introdus în terapeutică în 1965.
Se utilizează pe cale orală ca sedativ în doze de 0,10 - 0,20 g, iar ca hipnotic în doze de 0,10 - 0,30 g.

2.7.2. Etaqualone (DCI) (XCVII)

▶ **2-Metil-3-(o-etilfenil)-4(3H)-chinazolinona**



XCVII

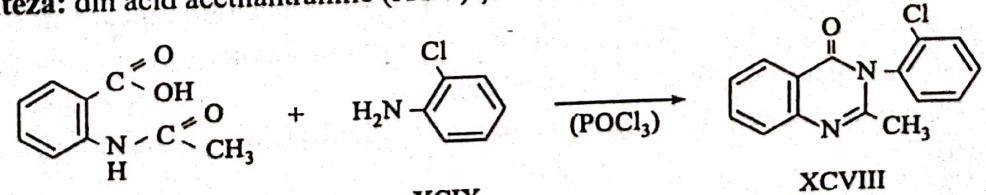
Se prepară asemănător methaqualonei, o-toluidina fiind înlocuită cu 2-etilanilina.
Substanță solidă cu p.t. 81°C.
Se utilizează ca hipnotic şi sedativ.

2.7.3. Mecloqualone (DCI) (XCVIII)

▶ **2-Metil-3-(o-clorofenil)-4(3H)-chinazolinona**

XCVIII

Sinteză: din acid acetilantranilic (XCV) şi o-cloroanilină (XCIX) în prezența $POCl_3$:



XCV XCIX XCVIII

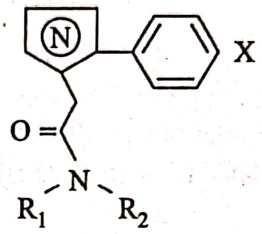
Pulbere cristalină cu p.t. 126-128°C.
Se utilizează ca sedativ şi hipnotic.

Scanned with OKEN Scanner

2.8. IMIDAZOPIRIDINE

Constituie o nouă clasă de derivați cu însușiri hipnotice care a apărut în urma inițierii unui program de proiectare și prospectare a unor structuri chimice cât mai simple dar cu acțiune hipnotică maximă.

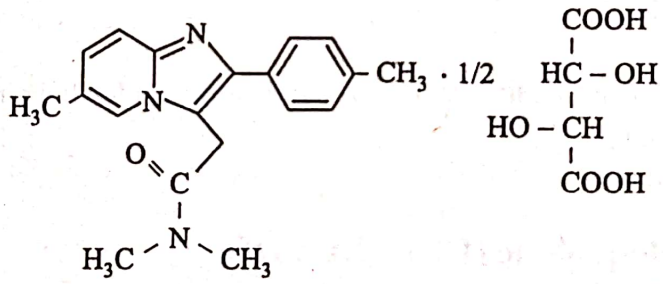
În urma acestor studii a rezultat modelul structural (C) pe baza căruia au fost sintetizați și studiați pentru însușirile sedativ-hipnotice numeroși derivați ai 2-fenil-imidazo/1,2-a/piridin-3-acetamidei. Cei mai activi derivați din această serie au fost compușii (CIX) și (CXII) introduși de curând în terapeutică sub numele de zolpidem respectiv alpidem [10, 14-15]:



C

2.8.1. Zolpidem (DCI) (XCIX)

▶ **N.N,6-Trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo | 1,2-a | pridin-3-acetamidă hemitartrat**

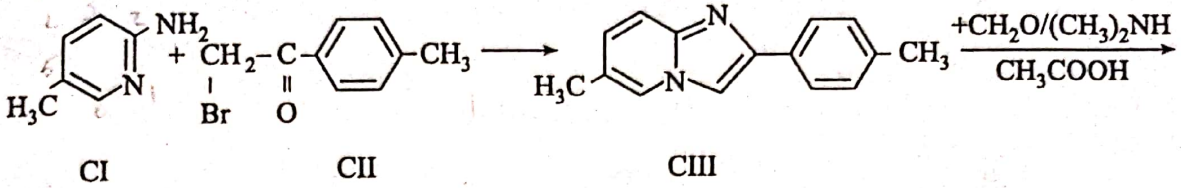


CIX

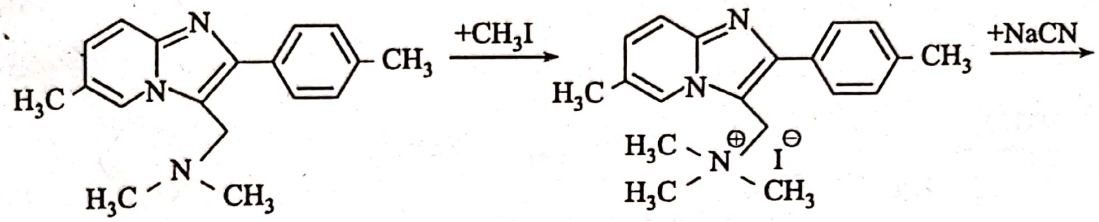
Sinonime: SL 800750-23N.

Sinteză: prin reacționarea 2-amino-5-metil-piridinei (CI) cu 4-metil-α-bromo-aceto-fenonă (CII) se obține imidazo | 1,2-a | piridina corespunzătoare (CIII) cu un randament de 93 %. Aceasta este supusă unei aminometilări tip Mannich cu un amestec de aldehidă formică și dimetilamină în acid acetic, când se formează intermediarul (CIV) cu un randament de 79 %. Prin alchilarea (CIV) cu ICH_3 se obține sarea quaternară de amoniu (CV), care la tratare cu NaCN se transformă în nitrilul (CVI) cu un randament de 81 %. Hidroliza acidă a nitrilului (CVI) activată de 1,2-carbonildiimidazol conduce la acidul (CVII), care la tratare cu un exces de dimetilamină se transformă în N.N-dimetilamida (CVIII) cu randament 85 %. Aceasta la tratare cu acid tartric se transformă în sarea (CIX) [10]:

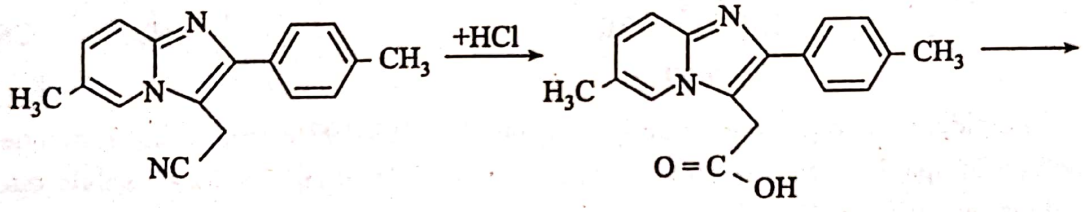
Scanned with OKEN Scanner



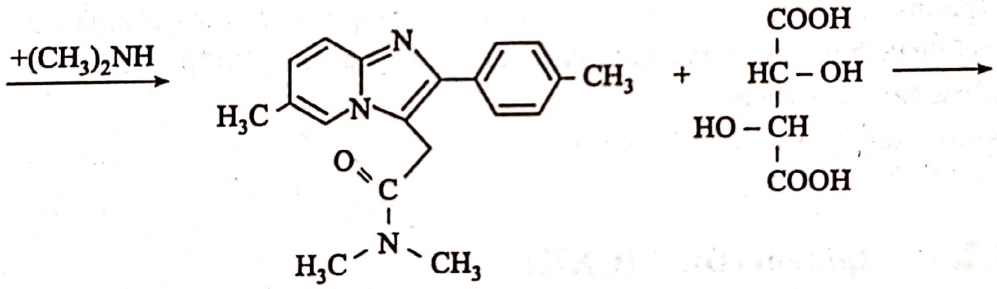
CI CII CIII



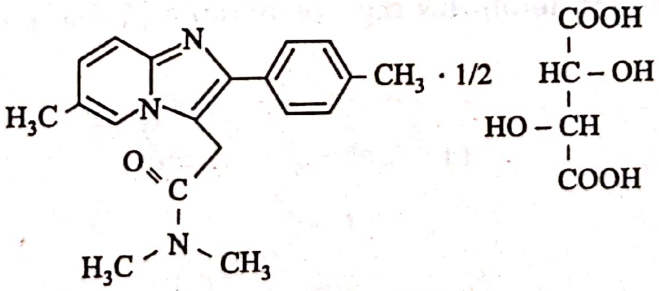
CIV CV



CVI CVII



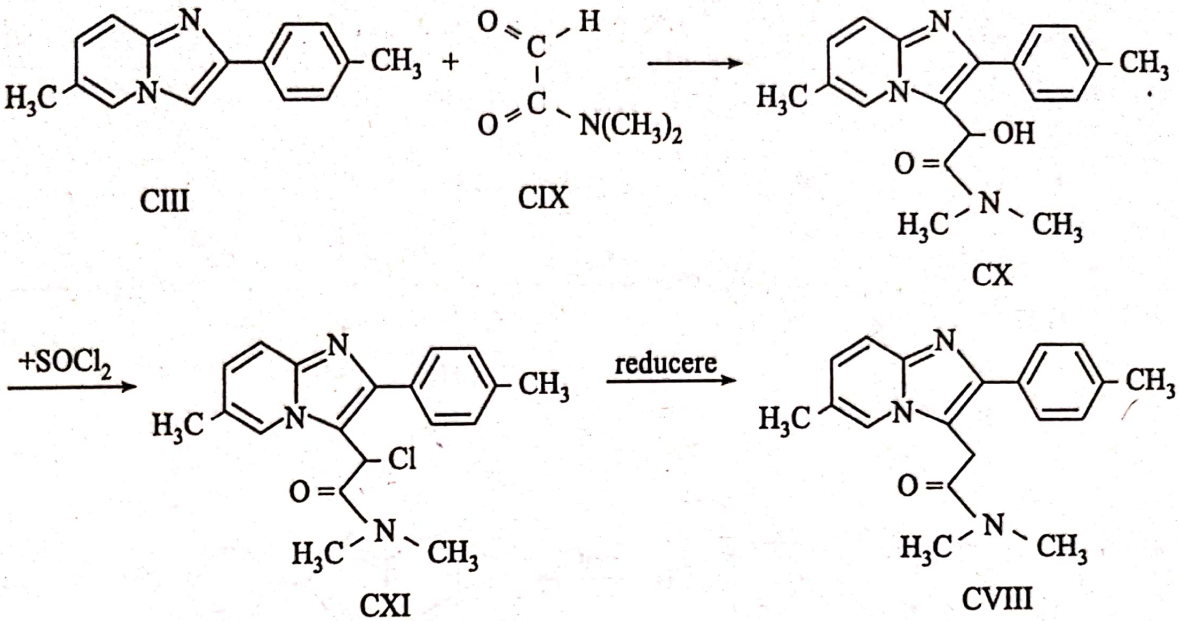
CVIII



CIX

Pentru obținerea industrială a fost propusă o metodă mai simplă care constă în tratarea (CIII) cu N,N-dimetilamida glioxilică (CIX), obținându-se intermediarul (CX), care la tratare cu $SOCl_2$ se transformă în α-cloroderivatul (CXI) care se reduce apoi la (CVIII):

Scanned with OKEN Scanner



Zolpidem este o pulbere mirocristalină albă, p.t. 193-197°C (sare). Sub formă de sare este solubil în apă 23 mg/ml la 20°C, baza fiind insolubilă în apă. În formă solidă este stabil la căldură şi lumină iar în soluţie apoasă este stabil într-un interval de pH cuprins între 1,5-7,4. pH-ul soluţiei apoase saturate este 4,2.

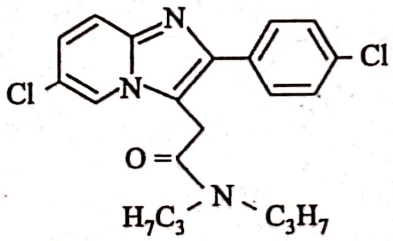
În experimentări clinice, în doze de 10-20 mg/zi, administrat pe cale orală s-a evidenţiat o bună activitate hipnotică fără a se înregistra efecte secundare [19-20, 31, 36].

Produse farmaceutice:

*Stilnox, compr. (Lab. Synthelabo.).

2.8.2. Alpidem (DCI) (CXII)

▶ **6-Cloro-2-(p-clorofenil)-N,N-dipropilimidazo [1,2-a] piridin-3-acetamida.**



Introdus în terapeutică în 1987.

În doze de 50-75-150 mg/zi pe care orală este un bun sedativ şi anxiolotic fără a se înregistra efecte secundare [13,20-21].

Produse farmaceutice:

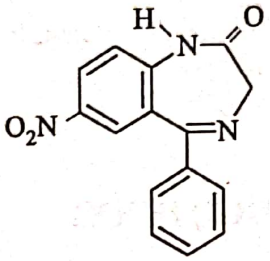
Ananxyl.

Scanned with OKEN Scanner

2.9. DERIVAŢI AI BENZODIAZEPINEI ŞI TIENODIAZEPINEI

2.9.1. Nitrazepam (DCI) (CXIII)

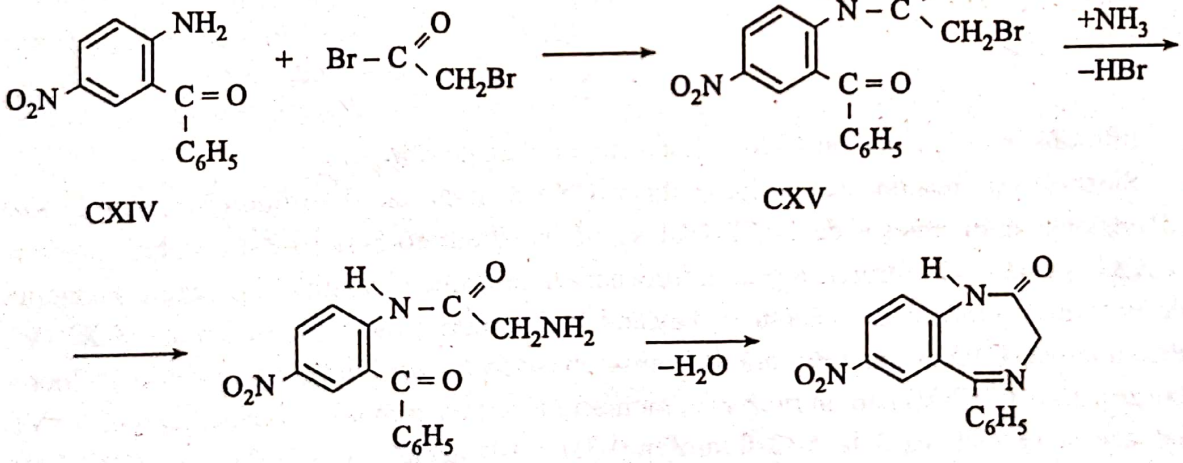
▶ **1,3-Dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**



CXIII

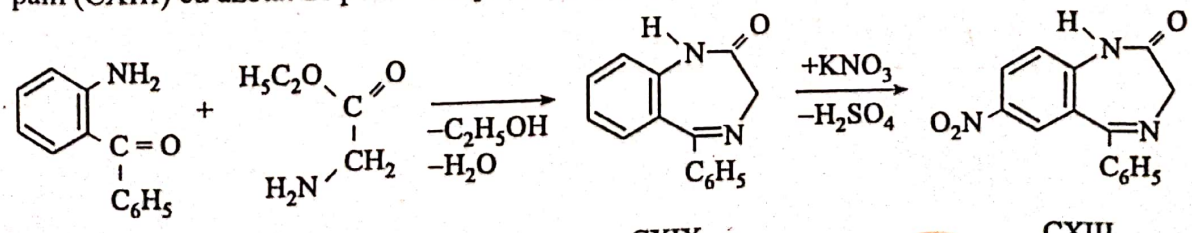
Sinteză:

A. tratarea 2-amino-5-nitrobenzofenonei (CXIV) cu bromură de bromacetil conduce la formarea 2-bromacetamido-5-nitrobenzofenonei (CXV) care prin amonoliză se transformă în aminoderivatul (CXVI); prin încălzirea acestuia în prezența piridinei are loc ciclizarea la nitrazepam (CXIII):



CXIV CXV CXVI CXIII

B. condensarea 2-aminobenzofenonei (CXVII) cu aminoacetatul de etil (CXVIII) în prezența piridinei conduce la obținerea benzodiazepinei (CXIX) care se nitrează la nitrazepam (CXIII) cu azotat de potasiu în prezența H_2SO_4 conc:



CXVII CXVIII CXIX CXIII

Pulbere cristalină, albă sau cu tentă gălbuie, p.t. 224-6°C, insolubilă în apă şi eter, solubilă în alcool, acetonă, cloroform.

Derivat benzodiazepinic cu proprietăţi hipnotice producând somn apropiat celui fiziologic, profund şi de lungă durată. Este anticonvulsivant dar slab tranchilizant şi miorelaxant. Potenţează efectul analgezicelor şi ale deprimantelor SNC.

Se administrează per os 5-10 mg înainte de culcare.

Scade reflexele conducătorilor auto.

Produse farmaceutice:

*Nitrazepam compr. 2,5 mg, (Terapia, Armedica, România);

*Numbon, compr., 5 mg (Teva, Israel).

2.9.2. Flunitrazepam (DCI) (CXX)

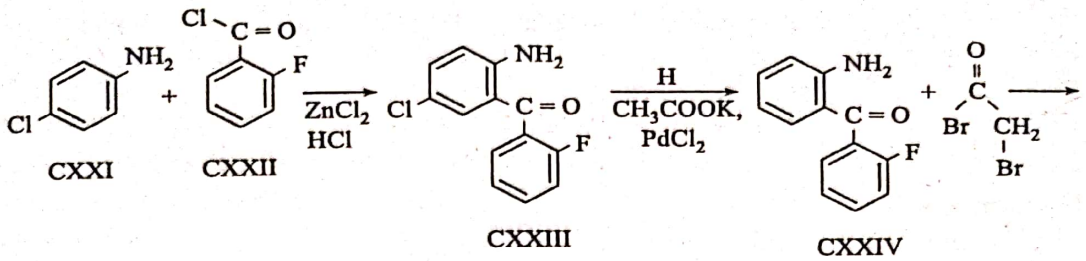
▶ **5-(o-Fluorofeni)1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**

CXX

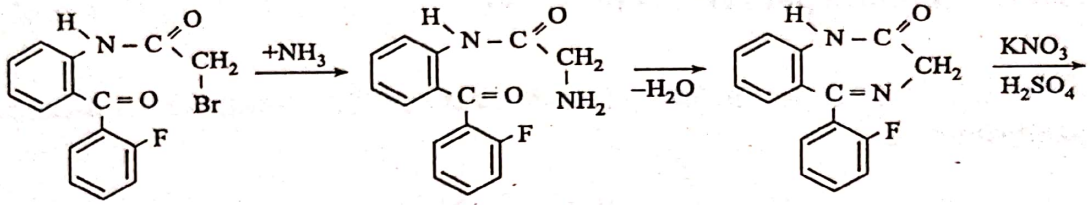
Introdus în terapeutică în 1976 în Italia sub numele de roipnol.

Sinteză: prin reacţionarea p-cloroanilinei (CXXI) cu clorura de o-fluorobenzoil (CXXII) în prezenţa unui ameste de $ZnCl_2$/HCl se obţine 2-amino-5-cloro-2'-fluorobenzofenona (CXXIII) care se declorurează prin hidrogenare la presiune obişnuită în prezenţa acetatului de potasiu şi clorurii de paladiu conducând la 2-amino-2'-fluorobenzofenona (CXXIV). Prin tratarea (CXXIV) cu bromură de bromacetil se formează 2-bromoacetamido-2'-fluorobenzofenona (CXXV) care în prezenţa amoniacului se transformă în intermediarul (CXXVI) iar acesta se ciclizează la 5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona (CXXVII). Compusul se nitrează cu un amestec format din KNO_3/H_2SO_4 rezultând 7-nitro-5-(2-fluorofenil)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona (CXXVIII). Prin metilarea (CXXVIII) cu ICH_3 în prezenţa HNa se obţine flunitrazepam (CXX) [16-18]:

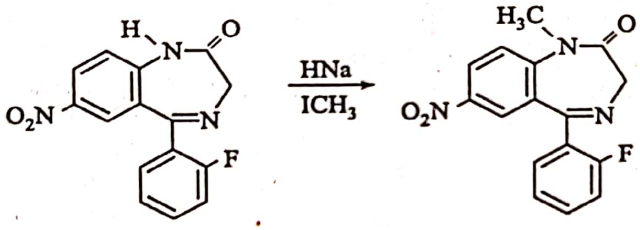
Scanned with OKEN Scanner



CXXI CXXII CXXIII CXXIV



CXXV CXXVI CXXVII



CXXVIII CXX

Se prezintă sub formă de cristale aciculare de culoare galben-deschis, cu p.t. 166-167°C (din clorură de metilen/hexan); după alte surse p.t. 170/172°C.

Manifestă acțiune sedativă, hipnotică, tranchilizantă, miorelaxantă, anticonvulsivantă; utilizat în hiposomnii de diverse origini [21].

Se administrează per os, înainte de culcare 0,5-2 mg. În anesteziologice se foloseşte sub formă de soluție injectabilă (i.v.) înaintea intervențiilor chirurgicale, singur sau în asociere cu analgezice.

Produse farmaceutice:

*Hipnodorm, compr., 5 mg (Teva Israel);

Hipnosedon;

Narcozep;

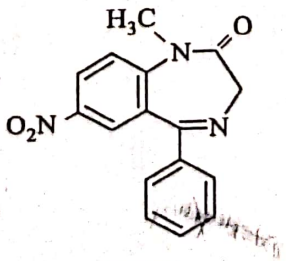
*Rohypnol, compr., 2 mg, (Hoffmann La Roche, Elveția);

*Rohypnol, fiole, 2 mg/2 ml, (Hoffmann La Roche, Elveția);

Rohypnol, tablete a 1 mg, (Hoffmann La Roche, Anglia).

2.9.3. Nimetazepam (DCI) (CXXIX)

▶ **1,3-Dihidro-1-metil-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**



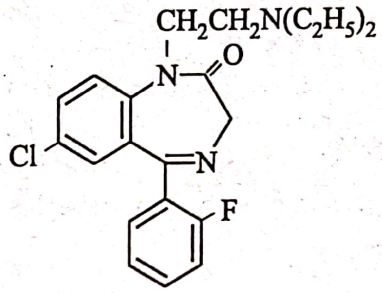
CXXIX

Scanned with OKEN Scanner

Pulbere cristalină de culoare galben-deschis, cu p.t. 156,6-157,5°C din etanol.
Proprietăți sedative și hipnotice. Se administrează per os în doze de 3-5 mg/zi.
Produse farmaceutice:
Elimin;
Erimin;
Hypnon.

2.9.4. Flurazepam (DCI) (CXXX)

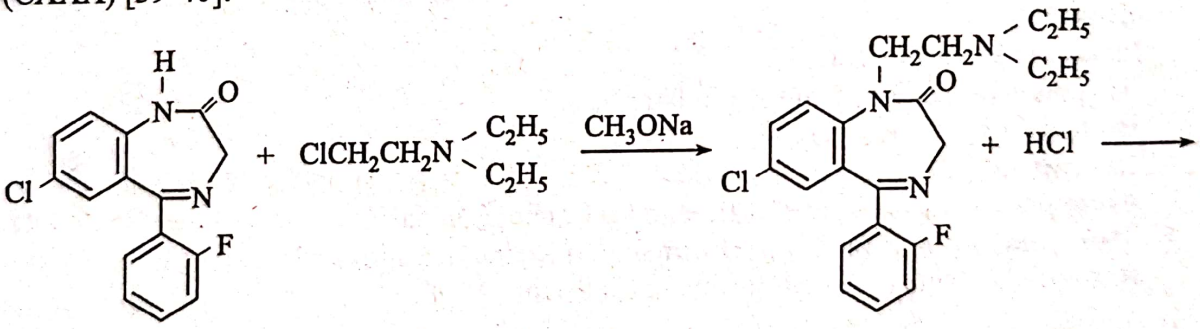
▶ **7-Cloro-1-|2-(dietilamino)etil|-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.**



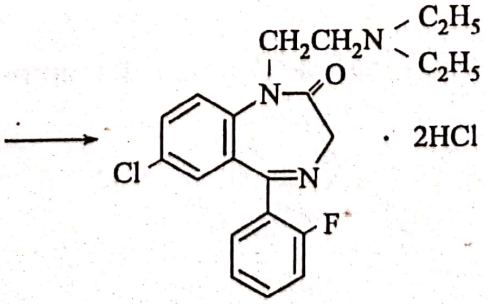
CXXX

Introdus în terapeutică în SUA în 1970 sub numele de dalmane.

Sinteză: reacționarea 5-(2-fluoro-fenil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (CXXXI) cu dietilaminoetilclorura (CXXXII) în prezența metoxidului de sodiu în mediu de DMF, se formează 1-|2-(dietilamino)etil|-5-(2-fluorofenil)-7-cloro-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-2-ona (CXXXIII) care se tratează cu HCl obținându-se clorhidratul (CXXX) [39-40]:



CXXXI CXXXII CXXXIII



CXXX

Se utilizează în terapeutică sub formă de monoclorhidrat sau diclorhidrat.

Scanned with OKEN Scanner

Fluorazepam monoclorhidrat

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, foarte solubilă în apă, uşor solubilă în alcool, practic insolubilă în eter.

32,8 mg flurazepam monoclorhidrat corespund la aproximativ 30 mg flurazepam.

O soluţie apoasă 5% are un pH 5-6.

Se conservă în vase bine închise la temperatura de 8-15°C.

Flurazepam diclorhidrat

Este o pulbere cristalină de culoare de la alb la galben, fără miros.

30 mg flurazepam diclorhidrat conţin aproximativ 25,3 flurazepam.

Este solubil în apă în proporţie de 1:2, în alcool 1:4, în cloroform 1:90, în alcool metilic 1:3, în alcool izopropilic 1:69, uşor solubil în eter etilic şi eter de petrol.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină.

Se utilizează ca hipnotic în doze de 15-30 mg seara înainte de culcare.

Produse farmaceutice:

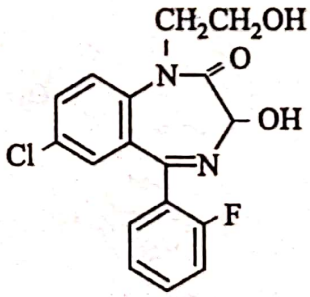
Dalmane (Roche, Anglia), capsule conţinând flurazepam monoclorhidrat 16,4 g şi 32,8 mg (echivalentul a 15 mg respectiv 30 mg flurazepam);

Dalmadorm;

Benozil.

2.9.5. Doxefazepam (DCI) (CXXXIV)

▶ **1-(2-Hidroxietil)-3-hidroxi-7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**



CXXXIV

Asemănător din punct de vedere chimic cu medicamentul flurazepam (CXXX) dar de 2-4 ori mai activ: 5 mg doxefazepam manifestă un efect hipnotic echivalent celui obţinut prin administrarea a 15 mg flurazepam. În plus doxefazepam prezintă jumătate din toxicitatea flurazepamului [1].

Se utilizează ca hipnotic în doze de 10-20 mg

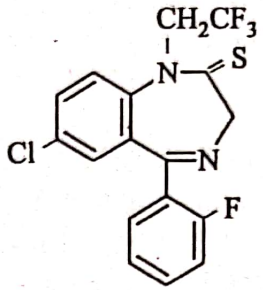
Produse farmaceutice:

Doxans.

Scanned with OKEN Scanner

2.9.6. Quazepam (DCI) (CXXXV)

▶ **7-Cloro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzadiazepin-2-tiona**



CXXXV

Prin metabolizare se transformă în doi produşi principali: 2-oxoquazepam (care se pare că este răspunzător de efectul terapeutic) şi N-desalchil-2-oxoquazepam, identic din punct de vedere structural cu N-desalchilflurazepam [2, 26].

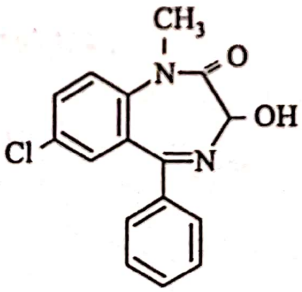
Se utilizează ca hipnotic în doze de 15 mg.

Produse farmaceutice

Temodal.

2.9.7. Temazepam (DCI) (CXXXVI)

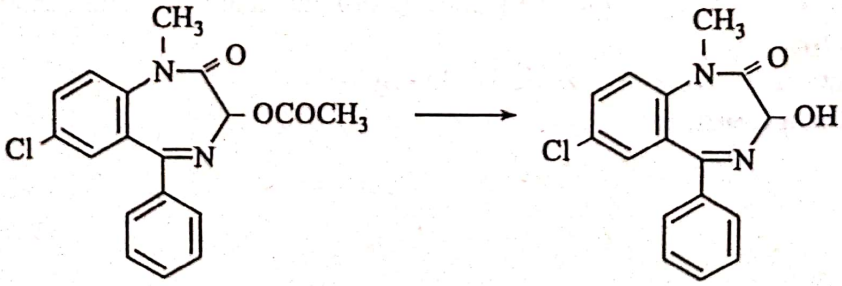
▶ **7-Cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**



CXXXVI

Introdus în terapeutică în Italia în 1970 sub numele de levanoxol.

Sinteză: prin hidroliza 3-acetoxi-7-cloro-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onei (CXXXVII):



CXXXVII CXXXVI

Pulbere cristalină albă sau aproape albă, fără miros, practic insolubilă în apă, puțin solubilă în alcool, uşor solubilă în cloroform.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină.

Prezintă însuşiri sedative, anxiolitice şi miorelaxante. În insomnii se administrează per os înainte de culcare în doze cuprinse între 10 şi 30 mg; în cazuri excepționale dozele pot fi crescute la 60 mg [8].

Poate fi utilizat ca premedicație în cazul unor intervenții chirurgicale de mică anvergură sau procedee investigative dureroase, în doze de 20-40 mg.

Produse farmaceutice

Normison (Wyeth, Anglia), capsule conținând 10 sau 10 mg temazepam.

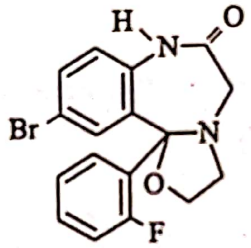
Levanoxol;

Lilizepam;

Restoril.

2.9.8. Haloxazalom (DCI) (CXXXVIII)

▶ **10-Bromo-11b-(o-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetra-hidrooxazolo|3,2-d|-|1,4|-benzodiazepin-6(5H)-ona**



CXXXVIII

Pulbere cristalină incoloră cu p.t. 185°C, insolubilă în apă.

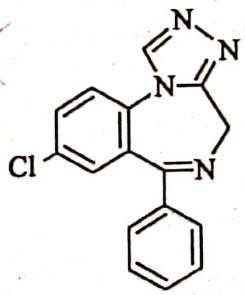
Se utilizează în tratarea insomniilor în doze de 5-10 mg înainte de culcare.

Produse farmaceutice:

Somelin.

2.9.9. Estazolam (DCI) (CXXXIX)

▶ **8-Cloro-6-fenil-4H-S-triazolo|4,3-a|-|1,4|-benzodiazepina.**

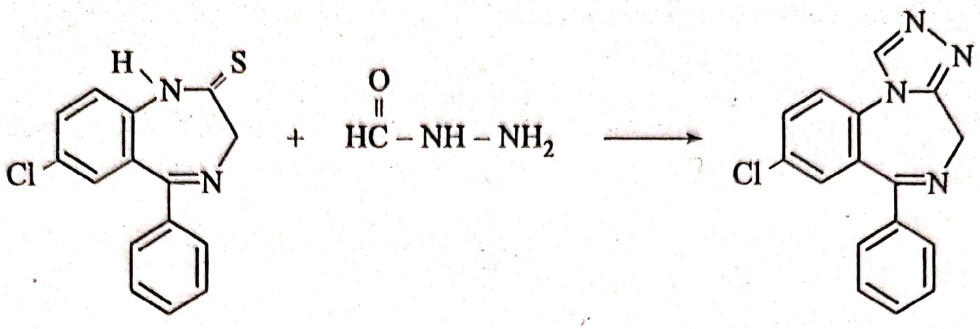


CXXXIX

Introdus în terapeutică în Japonia în 1975 sub numele de eurodin.

Sinteză: condensarea 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-tionei (CXXXIX) cu hidrazida acidului formic (CXLI) în butanol:

Scanned with OKEN Scanner



CXL CXLI CXXXIX

Pulbere cristalină cu p.t. 228-229°C.

Se utilizează ca hipnotic în doze de 1-2 mg seara înainte de culcare.

Produse farmaceutice

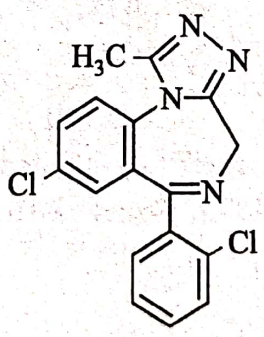
Domnamid;

Eurodin;

Tasedan.

2.9.10. Triazolam (DCI) (CXLII)

▶ **8-Cloro-6-(o-clorofenil)-1-metil-4H-S-triazolo|4,3-a|-|1,4|-benzodiazepina**



CXLII

Benzodiazepină cu proprietăţi sedative, hipnotice, tranchilizante şi miorelaxante utilizată în tratarea insomniilor de diferite origini în doze de 250 mg înainte de culcare. În unele ţări se recomandă doza de 500 mg, situaţie în care creşte riscul apariţiei efectelor secundare [9].

Produse farmaceutice:

Halcion (Upyohn, Anglia), tablete conţinând 125 şi 250 mg;

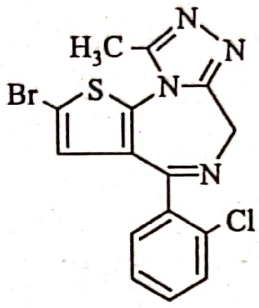
Novodorm;

Songar.

Scanned with OKEN Scanner

2.9.11. Brotizolam (DCI) (CXLIII)

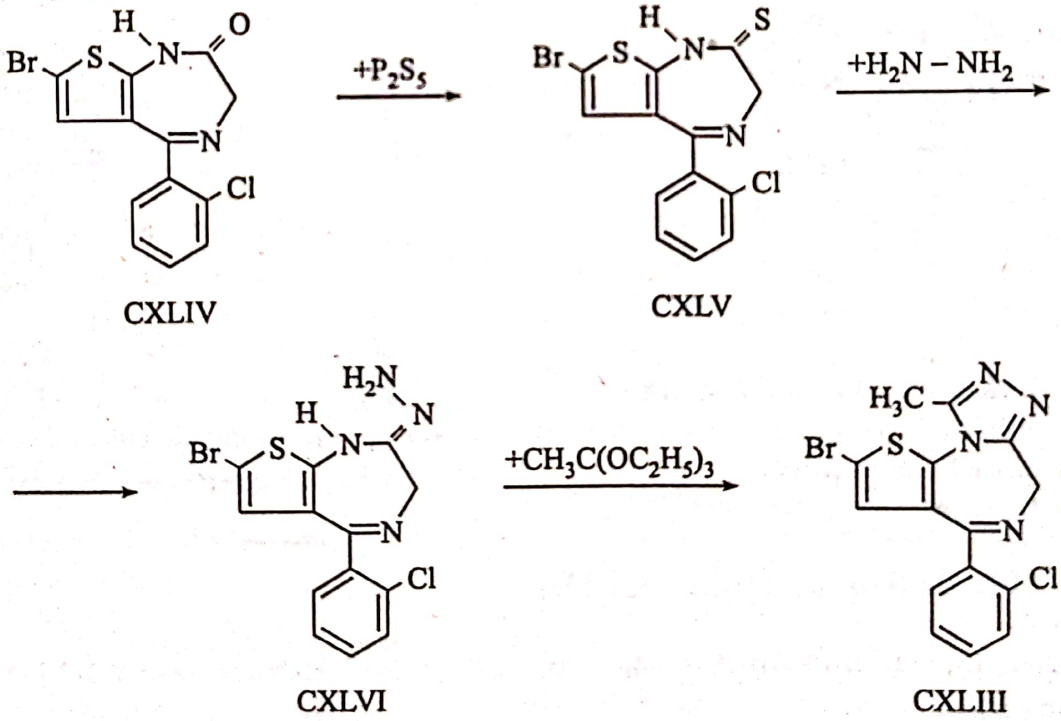
▶ **2-Bromo-4-(0-clorofenil)-9-metil-6H-tieno-|3,2-f|-S-triazolo-|4,3-a|-|1,4|-diazepina**



CXLIII

Sinteza se poate realiza prin două metode:

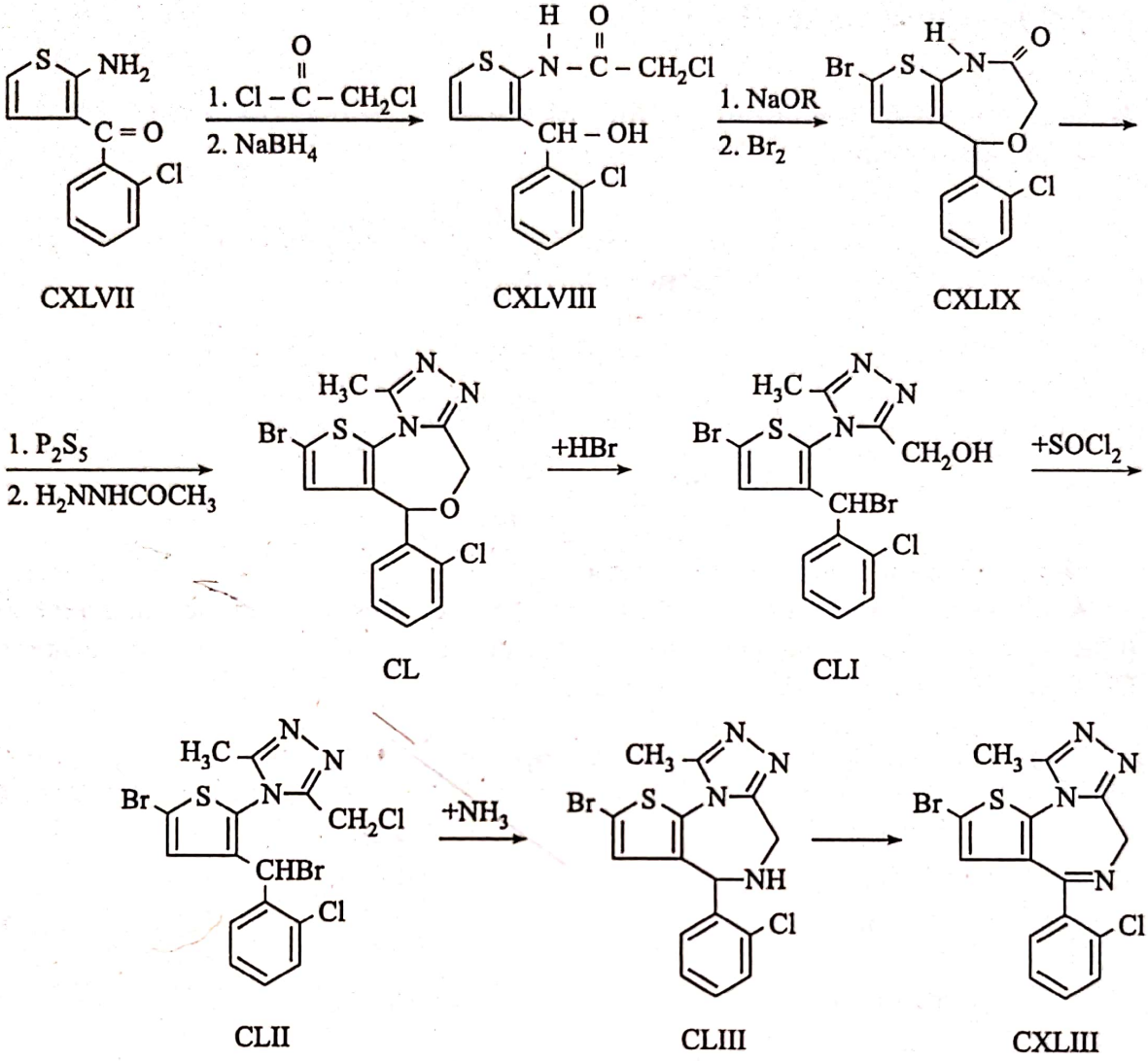
A: tienodiazepina (CXLIV) la tratare cu P_2S_5 se transformă în tienodiazepintiona (CXLV) care formează cu hidrazina hidrazinoderivatul (CXLVI); acesta la tratare cu $CH_3C(OC_2H_5)_3$ se ciclizează la (CXLIII) [33]:



CXLIV CXLV CXLVI CXLIII

B: utilizează ca materie primă 2-aminobenzoiltiofenul (CXLVII) care la tratare cu clorura acidului monocloracetic urmată de reducere se transformă în intermediarul (CXLVIII) iar acesta se ciclizează şi se bromurează la tieno-4,1-oxazepina (CXLIX); prin tratarea acestui compus cu P_2S_5 iar apoi cu acetilhidrazina se obţine tienotriazolo-4,1-oxazepina (CL). Deschiderea selectivă a ciclului oxazepinic prin tratarea compusului (CL) cu HBr urmată de reacţionarea cu $SOCl_2$ conduce la formarea (CLII); prin aminarea acestuia cu amoniac se formează tienotriazolo-4,5-dihidro-diazepina (CLIII) care prin dehidrogenare conduce la formarea (CXLIII) [34-35]:

Scanned with OKEN Scanner



CXLVII CXLVIII CXLIX

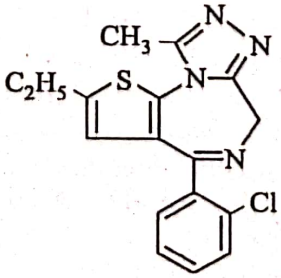
CL CLI

CLII CLIII CXLIII

Pulbere cristalină cu p.t. 212-214°C.
Se utilizează ca hipnotic în doze uzuale de 125 sau 25o mg înainte de culcare.
Produse farmaceutice:
Lendormin (Boehringer Ingelheim, Germania)

2.9.12. Etizolam (DCI) (CLIV)

▶ **4-(o-Clorofenil)-2-etil-9-metil-6H-tieno-|3,2-f|-S-triazolo-|4,3-a|-|1,4|-diazepina**



CLIV

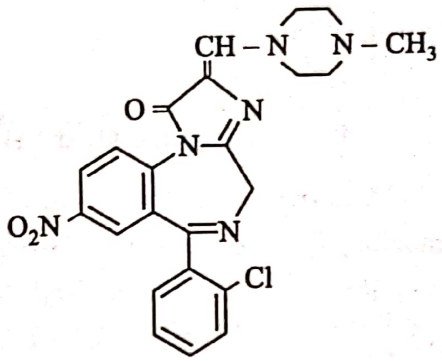
Se utilizează pentru proprietățile sale sedative și anxiolitice în doze de 0,5-1 mg de 3 ori/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Produse farmaceutice:
Depas.

2.9.13. Loprazolam (DCI) (CLV)

▶ **6-(o-Clorofenil)-2,4-dihidro-2-|(4-metil-1-piperazinil)metilen|-8-nitro-1H-imidazo|1,2-a|-|1,4|-benzodiazepin-1-ona**



CLV

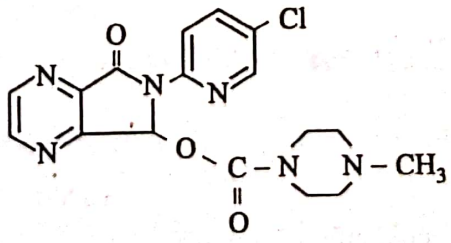
Prezintă proprietăţi anxiolitice, hipnotice, sedative şi miorelaxante, fiind utilizat pentru tratarea insomniilor în doze de 1 mg administrate înaintea culcării. Dacă este necesar doza poate fi crescută la 2 mg.

Produse farmaceutice
Dormonoct;
Halvane;
Sonin.

2.10. STRUCTURI DIVERSE

2.10.1. Zopiclone (DCI) (CLVI)

▶ **Esterul acidului 4-metil-1-piperazincarboxilic cu 6-(5-cloro-2-piridil)-6,7-dihidro-7-hidroxi-5H-pirolo|3,4|pirazin-5-ona**



CLVI

Prezintă însuşiri anticonvulsivante, antiagresive, anticonflictuale, sedativ-hipnotice şi miorelaxante [3, 29-30, 36].

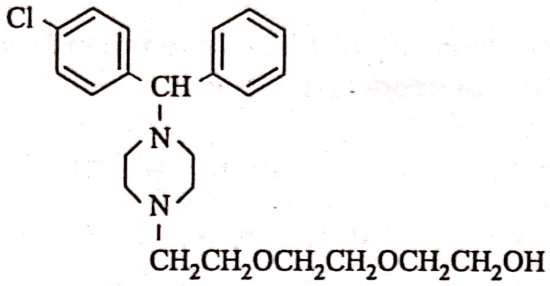
Ca hipnotic se administrează în doze de 7,5 mg/zi.

Produse farmaceutice:
*__Imovane__, compr., 7,5 mg (Lab. Theraplix, Franţa);

Scanned with OKEN Scanner

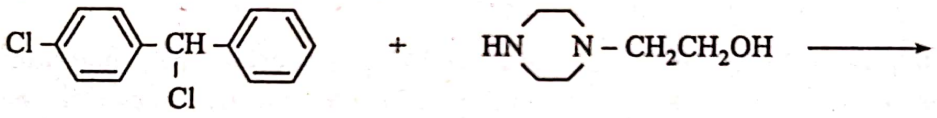
2.10.2. Etodroxizin (DCI) (CLVII)

▶ **2-/2-/4-(p-Cloro-α-fenilbenzil)-1-piperazinil/etoxi/etoxi/etanol**

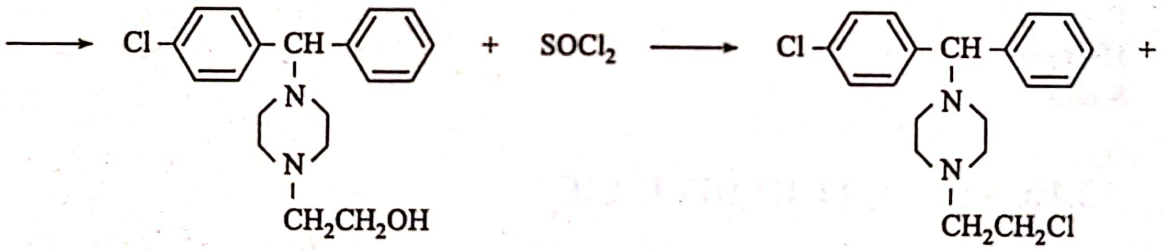


CLVII

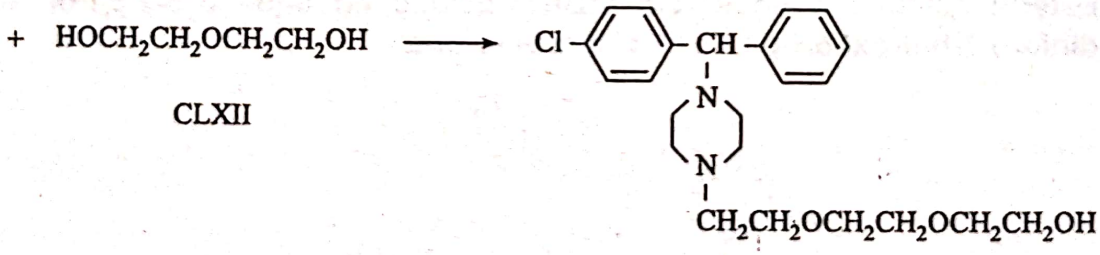
Sinteză: prin reacționarea clorurii de p-clorobenzhidril (CLVIII) cu 1-(2'-hidroxietil)piperazina (CLIX) se obține 1-p-clorobenzhidril-4-(2'-hidroxietil)piperazina (CLX) care la tratare cu clorura de tionil se transformă în clorura corespunzătoare (CLXI); aceasta se condensează cu dietilenglicolul (CLXII) conducând la formarea etodroxizinei:



CLVIII CLIX



CLX CLXI



CLXII CLVII

Se prezintă sub formă de lichid cu p.f.$_{0,01}$ 250°C.

În terapeutică se utilizează sub formă de dimaleat ca medicament cu proprietăți hipnotice.

Produse farmaceutice:

Indunox (Belgia).

Bibliografie

1. **Babbini M. Torrielli M.V., Strumia E., Gaiardi M., Bartoletti M., De Marchi F.** - *Arzneim.-Forsch.*, 1975, 25, 1294 - 1300
2. **Barnett A., Iorico C., Ongini E.** - *Arzneim.-Forsch.*, 1982, 32, 1452 - 1456
3. **Brun J.P.** - *Pharmacology Biochmemistry and Behavior*, 1988, 29, 831 - 832
4. **Cojocaru Z. şi colab.** - *Chimie farmaceutică*, curs anul IV, partea I-a, Litografia I.M.F., Iaşi, 1979
5. **Dobrescu D.** - *Farmacoterapie practică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1989
6. **Doerge F. R.** - *Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1982
7. **File S. E., Pellow S.** - *Pharmac. Ther.*, 1987, 35, 265-290
8. **Fraschini F., Stankov B.** - *Pharmacological Research*, 1993, 27, 97-113
9. **Garzone P. D., Kroboth P. D.** - *Clinical Pharmacokinetics*, 1989, 16, 337-364
10. **George P., Rossey G., Depeortere H., Mompon B., Allen J., Wick A.** - *Imidazopyridines in Sleep Disorderes* edited by J.P. Sauvanet. S.Z. Langer and P.L. Moreselli, Raven Press, New York, 1988
11. **Goodman and Gilman's** - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 1980
12. **Helwig H., Hans-Hartwig D.** - *Helwig Arzneimittel, Ein handbuch für Arzte und Apotheker*, Wiessenschaftliche Verlags - gesellschaft mbh Stuttgart, 1988
13. **Hester J.B. Jr.** - *Brevet SUA 3 701 782*, 1972
14. **Kaplan J.P., George P.** - *European Patent nr. 0050563*, 1982
15. **Kaplan J.P., George P.** - *Brevet SUA 4 382 938*, 1983
16. **Kariss J., Newmark H.L.** - *Brevet SUA 3 123 529*, 1964
17. **Karis J., Newmark H.L.**, *Brevet SUA 3 116 203*, 1963
18. **Keller O., Steiger N., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 203 990*, 1964
19. **Lioyd K. G., Zivkovic B.**, - *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1988, 29, 781-783
20. **Longo V. G., Massoti M., De Medici D., Valerio A.** - *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1988, 29, 763-766
21. **Longo V. G., Massoti M., De Medici D., Valerio A.** - *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1988, 29, 785-790
22. **Martindale** - *The Extra Pharmacopoeia*, Tweenty-ninth Edition, London, The Pharmaceutical Press, 1989
23. **Maschowski M. D.** - *Lekarstvennîe sredstva*, Ed. Cartea Moldovenească, Chişinău, 1989
24. **Mush B., Morselli P.L., Priore P.** - *Pharmacology Biochemistry and Behoviar*, 1988, 29, 803 - 806
25. **Nutt J.D.** - *J. Pharm. Pharmacol.*, 1993, 45 (Suppl. 1), 352-354
26. **Ongini E., Parravicini L., Bamonte F., Guzzon V., Iorico L.C., Barnett A.** - *Arzneim.-Forsch.*, 1982, 32, 1456 - 1462
27. **Pirozynski T., Chiriță V., Boişteanu P.** - *Psihiatrie clinică*, U.M.F. Iaşi, 1993
28. **Saarnivaara L., Lindgren L., Klemola U.M.N.** - *Br. J. Anaest*, 1988, 61, 390 - 396
29. **Takunaga T., Morishita H., Kushiku K., Abe M., Matsuki J., Inoue T., Hawamoto H., Furukawa T.** - *Arzneim.-Forsh./Drug Res.*, 1987, 37, (II), 12, 1340-1345

Scanned with OKEN Scanner

30. **Ueki S.** - *Sleep*, 1987, 10, Supple. 1, 1-6
31. **Zivkovic B., Perrault G., Morel E., Sanger D.J.** - *Imidalopyridines in Sleep Disorders*, edited by J.P. Sauvanet, S.Z. Langer and P.L. Moreselli, Raven Press, New York, 1988
32. **Zotta V.** - *Chimie farmaceutică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1985
33. **Werber K.H., Sirrenberg W., Spohn O., Daniel H.** - *Arzenim.-Forsch./Drug Res.*, 1986, 36 (I), 518 - 521
34. **Weber K.H., Bauer A., Langbein A., Daniel H.** - *Liebigs Ann. Chem.*, 1978, 1257-1260
35. **Weber K.H., Bauer A., Langbein A., Daniel H.** - *Liebigs Ann. Chem.*, 1978, 1250-1256
36. **Wheatley D.** - *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1988, 29, 811 - 813
37. x x x - *Brevet Anglia 1 022 642*, 1966
38. x x x - *Brevet Anglia 1 022 645*, 1966
39. x x x - *Brevet Anglia 1 040 547*, 1966
40. x x x - *Brevet Anglia 1 040 548*, 1966
41. x x x - *Brevet Anglia 1 057 492*, 1967
42. x x x - *Farmacopeea Română*, Ediția a X-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993
43. x x x - *The Merk Index*, Tenth Edition, Merk and Co., Inc., Rahway NY, USA, 1983
44. x x x - *Rote Liste 1993*, hrsg. vom Bundesverband der Pharmazeutishen Industrie, Editio Cantor, Aulendorf, 1993
45. x x x - *USAN and the USP dictionary of drug names*, 1992

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3
TRANCHILIZANTE

Sunt cunoscute şi sub numele de tranchilizante propriu-zise, tranchilizante minore, anxiolitice sau ataractice.

Ele diminuă anxietatea, reduc starea de tensiune psihică, echilibrează comportamentul afectiv şi reacţiile emoţionale. În doze terapeutice nu influenţează facultăţile intelectuale şi funcţiile senzoriale.

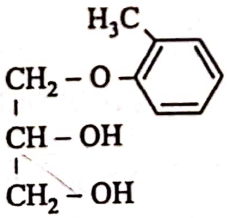
Tranchilizantele prezintă şi alte acţiuni: miorelaxantă, anticonvulsivantă, scad iratibilitatea şi excitaţia care apar la epileptici. Potenţează acţiunea substanţelor deprimante ale SNC: anestezice generale, hipnotice, analgezice, anticonvulsivante.

Se indică în tratamentul nevrozelor, afecţiunilor însoţite de hiperexcitabilitatea sistemului nervos, stărilor de tensiune psihică, anxietăţii.

Succese remarcabile în cercetarea şi găsirea de noi medicamente anxiolitice s-au înregistrat după descopeirea receptorilor benzodiazepinici, receptorilor GABA şi a substanţelor cu proprietăţi agoniste sau antagoniste pentru aceşti receptori. Aceste cercetări au culminat cu evidenţierea receptorilor pentru colecistokinină şi serotonină, cu rol deosebit de important în anxietate. S-au putut astfel sintetiza medicamente anxioselective, aşa cum sunt gepirone şi ipsapirone, care din punct de vedere chimic aparţin clasei azapironelor [9].

3.1. DERIVAŢI AI 1,3-PROPANDIOLULUI

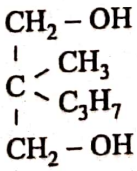
În 1945 s-au observat efectele relaxant musculare ale unor arileteri ai glicerolului. Studii ulterioare au condus la obţinerea unor analogi dintre care 3-o-toliloxi-1,2-propan-diolul a fost introdusă în terapeutică în 1948, ca miorelaxant sub numele de mephenesin (I):



I

Etapa următoare a constat în sinteza de derivaţi la nivelul grupării hidroxil din poziţia 1. S-a obţinut în felul acesta medicamentul mefensin-carbamat.

Cercetări ulterioare au arătat că pentru exercitarea efectului farmacologic, prezenţa în structură a nucleului aromat nu este absolut necesară. S-a obţinut astfel 2-metil-2-propil-1,3-propan-diolul (II) constatându-se că prezintă acţiune depresantă asupra SNC în experimentările efectuate pe animal, efectul păstrându-se şi la om:



II

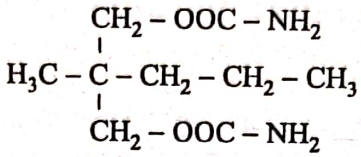
Prin transformarea grupărilor hidroxil din poziţiile 1,3 ale compusului (II) în carbamat au condus la obţinerea 2-metil-2-propil-1,3-propandiol-dicarbamatului (III), primul derivat

Scanned with OKEN Scanner

din această serie introdus în terapeutică în 1955 ca tranchilizant sub numele de miltown, cunoscut apoi în toată lumea sub denumirea de meprobamat.

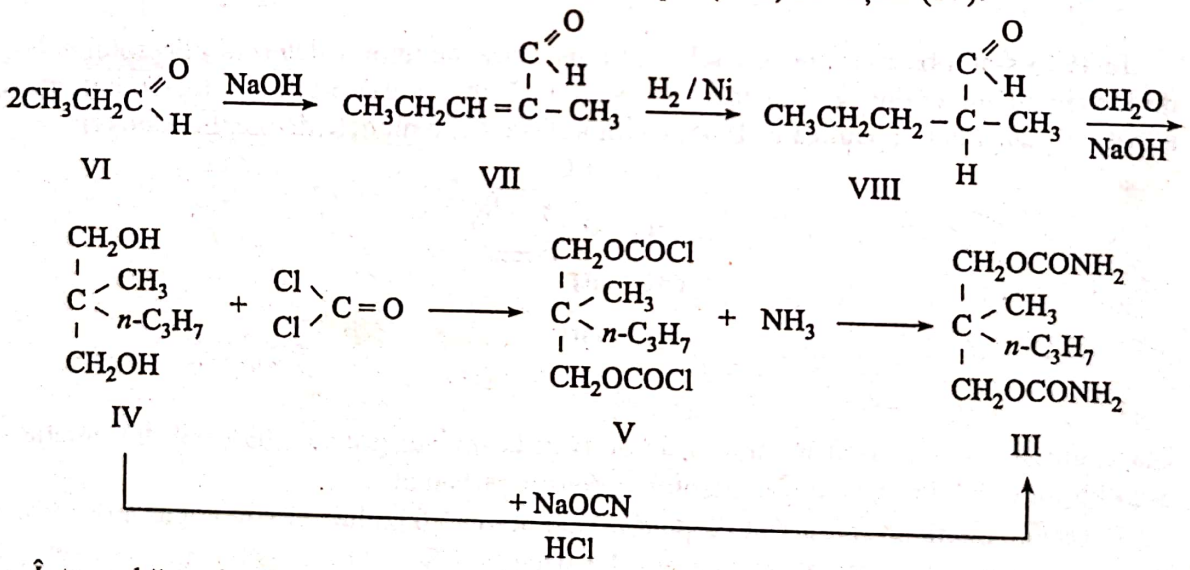
3.1.1. Meprobamat (DCI) (FRX) (III)

▶ **2-Metil-2-propil-1,3-propandiol dicarbamat**



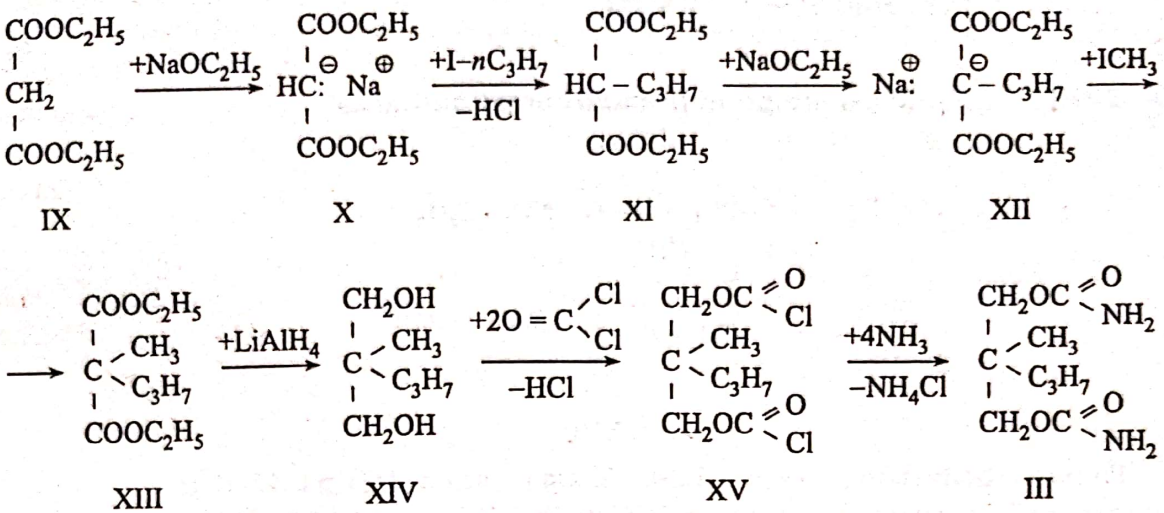
III

Sinteză: Inițial (III) s-a obținut prin acțiuna fosgenului asupra 2-metil-2-n-propil-1,3-propandiolului (IV) în prezența antipirinei, urmată de tratarea intermediarului (V) cu amoniac [6,27]. Având în vedere dezavantajele utilizării fosgenului s-a încercat folosirea altor agenți de condensare pentru obținerea (III). Bune rezultate s-au obținut prin folosirea ureei la presiune scăzută în prezența acetatului de plumb, clorurii de cobalt sau a clorurii de zinc drept catalizatori [36]. Cea mai avantajoasă metodă şi mai frecvent folosită constă în utilizarea cianatului de sodiu în prezența HCl gaz într-o soluție de cloroform [27]. (IV) se obține din aldehida propionică (VI) care, printr-o condensare crotonică formează 2-metilpentenal (VII); aceasta se reduce cu Ni Raney la aldehida 2-metilvalerianică (VIII). Prin acțiunea aldehidei formice în mediu alcalin asupra (VIII) se obține (IV):



Într-o altă variantă se utilizează malonatul de dietil (IX) care la tratare cu etoxid de sodiu în alcool etilic absolut se transformă în malonatul de dietil sodat (X) care în urma reacționării cu iodura de n-propil conduce la formarea 2-n-propilmalonatului de dietil (XI). Acesta este sodat în continuare în aceleaşi condiții la 2-n-propil-malonatul de etil sodat (XII) care se alchilează cu iodura de metil la 2-metil-2-n-propilmalonatul de dietil (XIII) iar apoi se reduce cu ajutorul $LiAlH_4$ la 2-metil-2-n-propil-1,3-propan-diol (XIV). Prin tratarea diolului (XIV) cu fosgen se formează bis-2,2-(cloroformil-oximetil)-pentan (XV) iar apoi cu ajutorul amoniacului, acesta este transformat în meprobamat (III):

Scanned with OKEN Scanner



IX X XI XII XIII XIV XV III

Pulbere albă, prezentând două forme polimorfe [15], cu miros caracteristic sau aproape fără miros, cu gust amar, p.t. 103-107°C, solubilă în apă (1:240), alcool (1:7), acetonă, cloroform, soluții de alcalii. pH-ul soluției este neutru.

FR IX prevede doze maxime pentru o dată 0,80 g iar pentru 24 ore 2,5 g.

Prezintă însușiri tranchilizante, anticonvulsivante, miorelaxante prin efect central, efecte ușor analgezice, fiind unul dintre cele mai utilizate tranchilizante.

Se folosește în nevroze anxioase, insomnii, cazuri de surmenaj, tulburări emoționale, ca adjuvant în medicația hipotensivă, a ulcerului duodenal, a afecțiunilor spasmodice nervoase.

Se administrează per os în doze de 0,800-1,200 g/zi.

Produse farmaceutice:

Meprobamat: comprimate 0,400 g;

Andaxin;

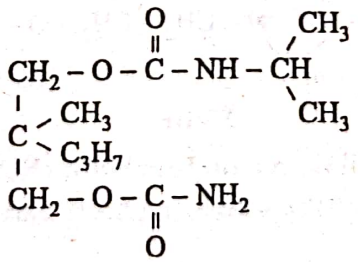
Carbaxin;

*__Meprobamat__, compr., 10 mg (Sicomed, România);

Meprotam.

3.1.2. Carisoprodol (DCI) (XVI)

▶ **2-Metil-2-propil-1,3-propandiol carbamat izopropil carbamat**



XVI

Pulbere cristalină albă cu p.t. 92-93°C, gust ușor amar, foarte puțin solubilă în apă: 30 mg/100 ml la 25°C; 140 mg/100 ml la 50°C. Solubil în majoritatea solvenților organici. Practic insolubil în uleiuri vegetale. Stabil în soluții diluate de acizi și alcalii.

Proprietăți miorelaxante remarcabile, sedativ și analgezic.

Se administrează per os 350 mg de trei ori pe zi.

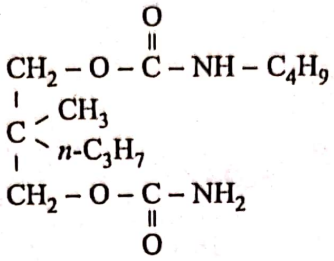
Produse farmaceutice:

Carisona: comprimate conținând 125 mg și 350 mg carisoprodol.

Scanned with OKEN Scanner

3.1.3. Tybamat (DCI) (XVII)

▶ **2-(Hidroximetil)-2-metilpentilbutilcarbamat carbamat**



XVII

Pulbere cristalină din amestec 1,1,2-tricloretan + hexan(1:2), p.t. 49-51°C.

Analog N-butilic al meprobamatului introdus în terapeutică în 1965 pentru tratarea stărilor anxioase şi tensionale.

Se administrează per os în doze de 250-500 mg de 3-4 ori/zi.

Produse farmaceutice:

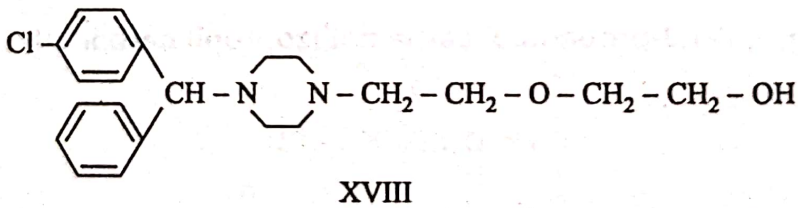
Tybatran.

3.2. DERIVAȚI AI DIFENILMETANULUI

Medicamentele din această serie au diverse acțiuni farmacologice. Astfel unele dintre ele prezintă însuşiri sedative sau tranchilizante fiind utilizate în psihiatrie, în tratarea unor stări emoționale, anxietate, agitație. Altele posedă importante proprietăți antihistaminice, fiind utilizate ca atare.

3.2.1. Hydroxyzin (DCI) (XVIII)

▶ **1-(p-Clorobenzhidril)-4-[2'-(2"-hidroxietoxi)etil]-piperazina**



XVIII

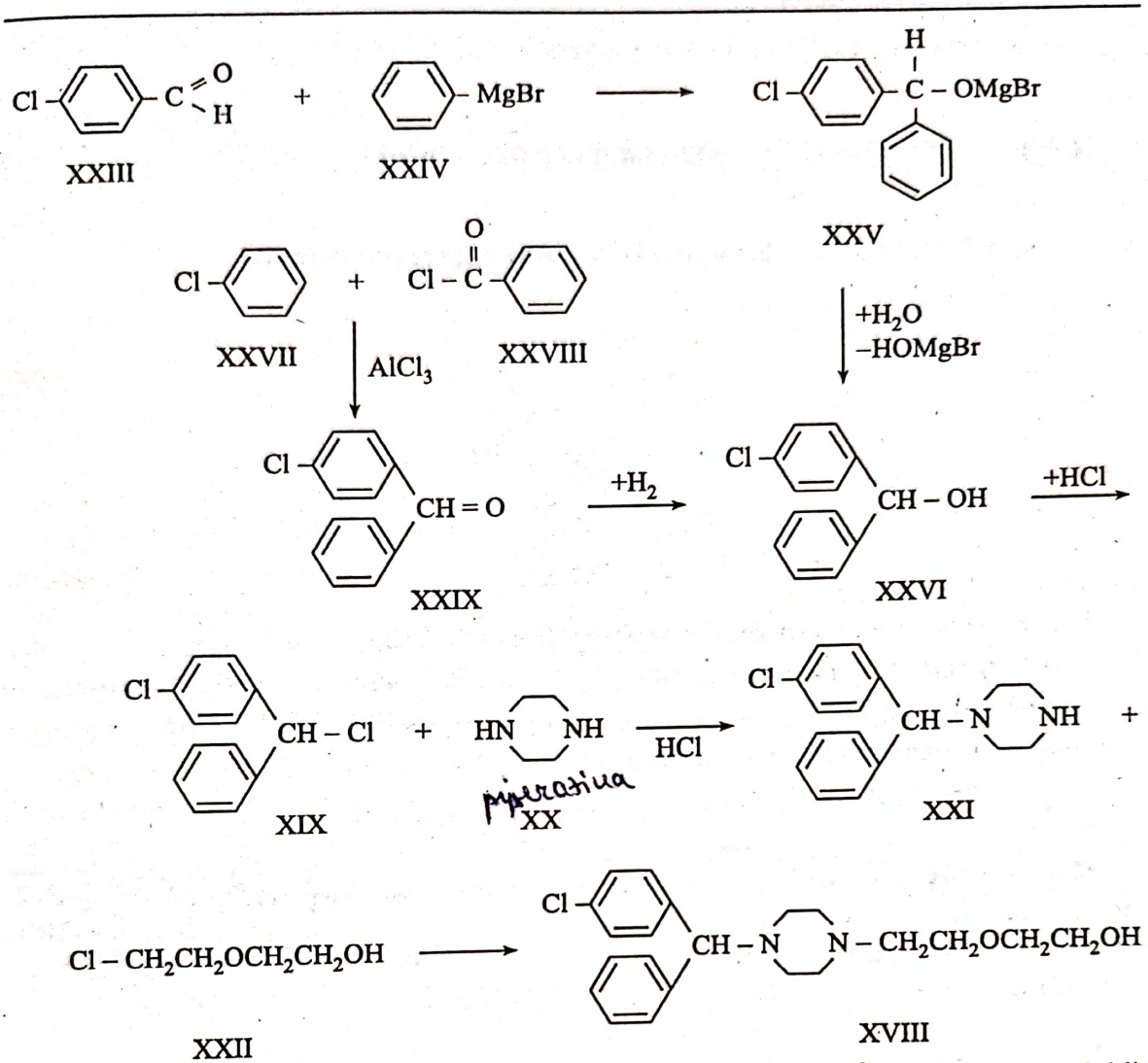
Sinteză: reacționarea clorurii de p-clorobenzhidril (XIX) cu piperazina (XX) conduce la formarea 1-(p-cloro-benzhidril)-piperazinei (XXI) care la tratare cu alcoolul (XXII) formează hidroxizina (XVIII).

Clorura de p-clorobenzhidril (XIX) se poate obține prin două metode:

A: prin reaționarea p-clorobenzaldehidei (XXIII) cu bromura de fenilmagneziu (XXIV) se obține intermediarul (XXV), care prin hidroliză se transformă în p-cloro-benzhidrol (XXVI) iar apoi în clorura (XIX);

B: tratarea clorobenzenului (XXVII) cu clorura de benzoil (XXVIII) în prezența $AlCl_3$ conduce la formarea p-clorobenzofenonei (XXIX) care apoi este redusă la alcoolul (XXVI):

Scanned with OKEN Scanner



Sub formă de diclorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 139°C, gust amar, solubilă (mg/ml) în apă <700, cloroform 60, acetonă 2, eter <0,1. Soluțiile sunt instabile la acțiunea luminii UV.

Embonatul de hydroxyzin este o pulbere de culoare galben deschis, fără miros, practic insolubilă în apă, cloroform, eter şi alcool metilic. Este solubilă 1:700 p alcool etilic, 1:10 p DMF şi 1:3,5 p NaOH 10M.

Se conservă ferit de lumină.

Prezintă propietăţi tranchilizante, antiemetice şi miorelaxante fiind utilizat în tratarea nevrozelor, stărilor de anxietate, alergii.

Se administrează per os în doze de 0.025-0,100 g/zi sau parenteral (i.m. sau i.v.) în doză unică de 0,050-0,200 g/zi.

Produse farmaceutice:

Atarax;

Atazina;

Durax;

Multipax.

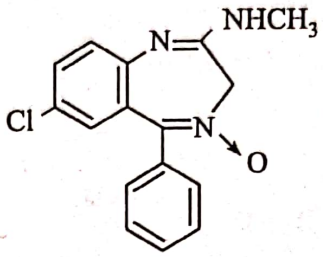
Hidroxizin: comprimate conţinând 25 mg doclorhidrat de hidroxizin; fiole a 2 ml soluţie 5%.

Scanned with OKEN Scanner

3.3. DERIVAȚI AI BENZODIAZEPINEI

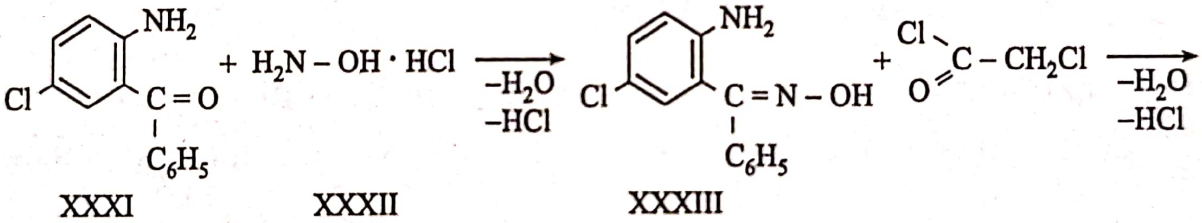
3.3.1. Chlordiazepoxide (DCI) (FRX) (XXX)

▶ **7-Cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid**

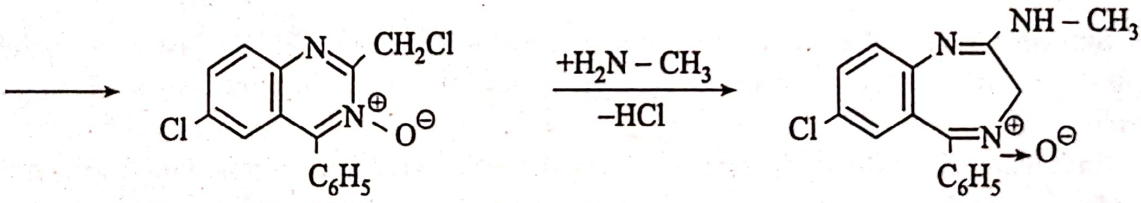


XXX

Sinteză: condensarea 2-amino-5-clorobenzofenonei (XXXI) cu hidroxilamină clorhidrat (XXXII) conduce la obținerea oximei (XXXIII), care la tratare cu clorură de cloroacetil se transformă în 2-clorometil-4-fenil-6-cloro-chinazolina-3-oxid (XXXIV); prin reacționarea acestuia cu metilamina se obține clordiazepoxid (XXX):



XXXI XXXII XXXIII



XXXIV XXX

În terapeutică se utilizează sub forma de clorhidrat, care este o pulbere cristalină albă, cu p.t. 212-8°C, solubilă în apă (1:10), alcool (1:40), insolubilă în eter şi cloroform.

Se foloseşte în stări de anxietate şi tensiune psihică, psihonevroze, insomnie, alcoolism cronic, unele tulburări ale funcțiilor aparatului digestiv şi circulator, diferite contracturi musculare (lumbago, torticolis), preanestezie [18].

Se administrează 0,020 - 0,40 g/zi.

Produse farmaceutice:

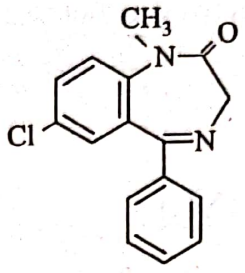
*__Librium__, drageuri, 5 mg; 10 mg (Hoffmann La Roche, Elveția);

*__Napoton__: drageuri, 10 mg (Terapia, România).

Scanned with OKEN Scanner

3.3.2. Diazepam (DCI) (FRX) (XXXV)

▶ **7-Cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**

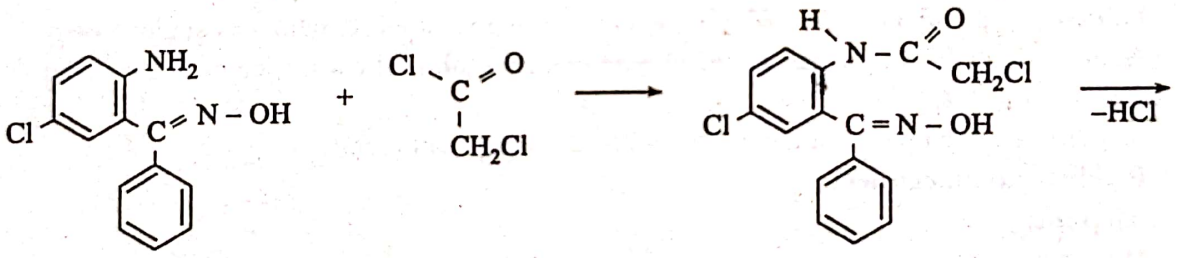


XXXV

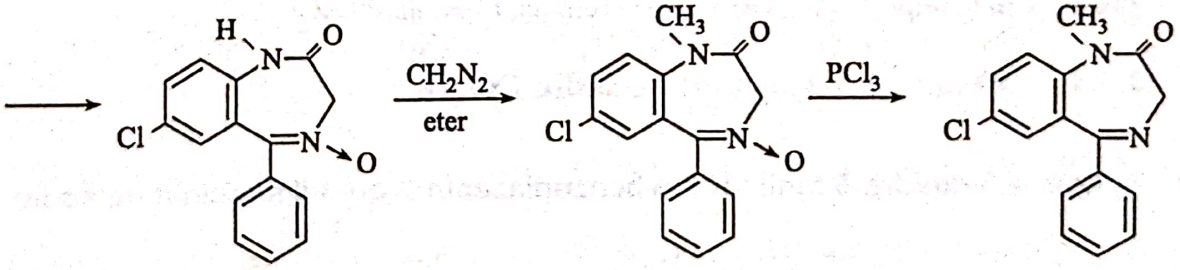
Introdus în terapeutică în 1963 în SUA sub numele de valium.

Sinteză:

Prin reacționarea 2-amino-5-clorobenzofenon-β-oximei (XXXVI) cu clorură de cloracetil în prezența hidroxidului de sodiu se obține 2-cloroacetamido-5-clorobenzofenon-β-oxima (XXXVII), care se ciclizează la 7-cloro-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona-4-oxid (XXXVIII); aceasta se metilează cu diazometan în eter la 7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-ona-4-oxid (XXXIX). Prin tratarea (XXXIX) cu triclorură de fosfor se obține (XXXV) [1,7,14,34]:



XXXVI XXXVII



XXXVIII XXXIX XXXV

Pulbere cristalină albă, cu nuanță slab gălbuie, gust amar, p.t. 130-4°C, insolubilă în apă, solubilă în alcool, ușor solubilă în acetonă, cloroform, benzen, dimetilformamidă.

Se conservă în vase bine închise, ferit de lumină.

FRIX prevede doze maxime pentru o dată 0,01 g iar pentru 24 ore 0,04 g.

Se indică în stările anxioase și tensiunea psihică din diferite boli, tulburări vegetative din surmenaj, neurodermite, hipertiroidie.

Manifestă și acțiune miorelaxantă și anticonvulsivantă utilă în tetanos, contracturi musculare de origine centrală.

Se administrează per os 4-15 mg/zi, putându-se ajunge până la 40 mg/zi în condiții de spitalizare.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicații: la bolnavii cu glaucom sau miastenia gravis, intoxicații cu barbiturice și alcool, la sugari.

În timpul tratamentului cu diazepam se recomandă a nu se consuma alcool.

Produse farmaceutice:

Diazepam: comprimate a 0,010 și 0,002 g; fiole a 2 ml conținând 0,010 g diazepam;

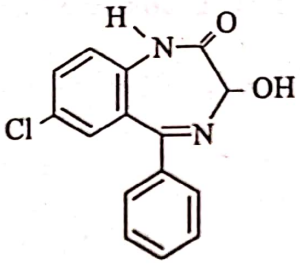
Seduxen;

*Valinil, compr., 5 mg (Nile Co., Egypt);

Valium.

3.3.3. Oxazepam (DCI) (XL)

▶ **7-Cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina**



XL

Pulbere cristalină albă, p.t. 205-6°C, insolubilă în apă, solubilă în alcool și cloroform.

Acțiunea tranchilizantă este asemănătoare diazepamului (al cărui metabolit este), dar de mai mică intensitate [3].

Se administrează per os în doze de 10-40-120 mg/zi, sau rectal.

Produse farmaceutice:

Alepam;

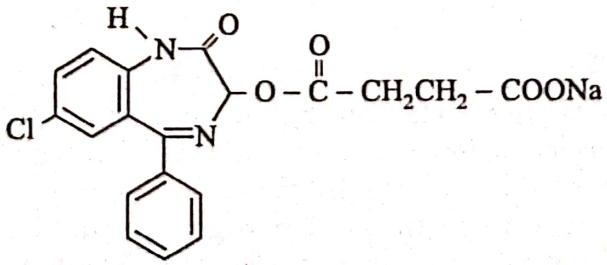
Durazepam;

Novoxapam.

*Oxazepam, compr., 10 mg (Armedica, Terapia, România);

3.3.4. Oxazepam succinat de sodiu (XLI)

▶ **7-Cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2-on-3-il succinat de sodiu**



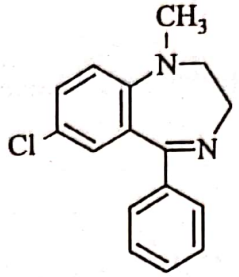
XLI

Are aceleași proprietăți și utilizări ca oxazepam, prezentând avantajul solubilității în apă.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.5. Medazepam (DCI) (XLII)

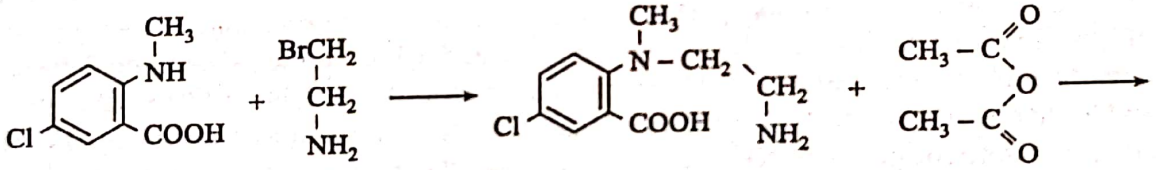
▶ **7-Cloro-2,3-dihidro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepina**



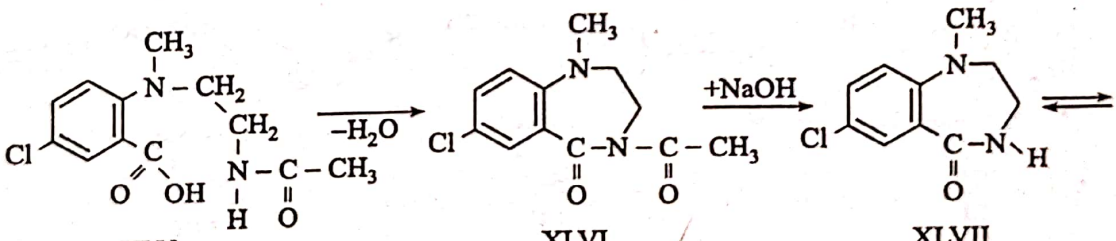
XLII

Introdus în terapeutică în 1969 în Franța sub numeole de nobrium.

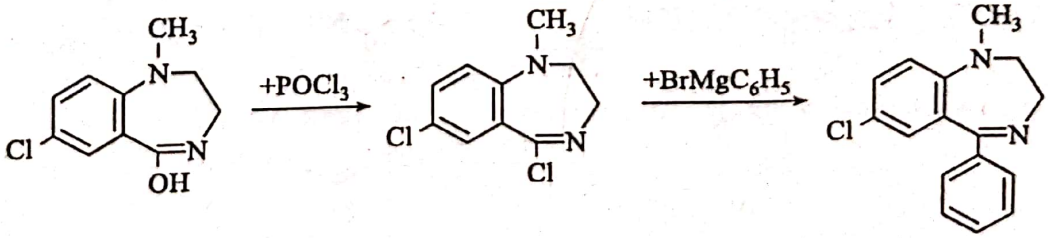
Sinteză: prin reacționarea acidului 5-cloro-N-metilantranilic (XLIII) cu bromhidrat de bromoetilamină în prezența carbonatului de calciu se obține intermediarul (XLIV), care prin refluxare cu anhidridă acetică se transformă în acetil derivatul (XLV); acesta se ciclizează la 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-metil-5-hidrogen-1,4-benzodiazepin-5-ona (XLVI) iar apoi, prin hidroliză, conduce la formarea 7-clor-1,2,3,4-tetrahidro-1-metil-5H-1,4-benzodiazepin-5-ona (XLVII). La tratarea acesteia (forma XLVIII) cu oxiclorură de fosfor se obține 5,7-dicloro-2,3-dihidro-1-metil-1H-1,4-benzodiazepina (XLIX). Prin reacționarea (XLIX) cu bromura de fenil-magneziu se formează (XLII) [4,10, 23, 25]:



XLIII XLIV



XLV XLVI XLVII



XLVIII XLIX XLII

Pulbere cristalină de culoare galbenă, fără miros, insolubilă în apă, solubilă în alcool, cloroform și eter.

Se indică în sindroame psiho-neurovegetative care implică tulburări neurovegetative primare de tip cardiac, respirator, digestiv.

În timpul tratamentului nu se consumă alcool.

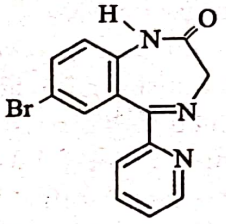
Se administrează per os 20-30 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Produse farmaceutice:
*Ansilan, compr., 10 mg (Lek, Slovenia);
*Glorium, caps., 10 mg; 50 mg (Teva, Israel);
Lasazepam;
Megasedan;
*Nobrium, caps., 5 mg, 10 mg (Hoffmann La Roche, Elveția);
Roporan;
Resmit;
Rudotel.

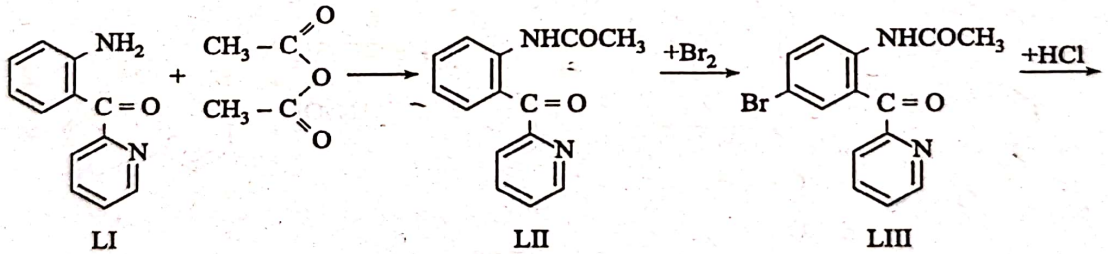
3.3.6. Bromazepam (DCI)(L)

▶ **7-Bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**

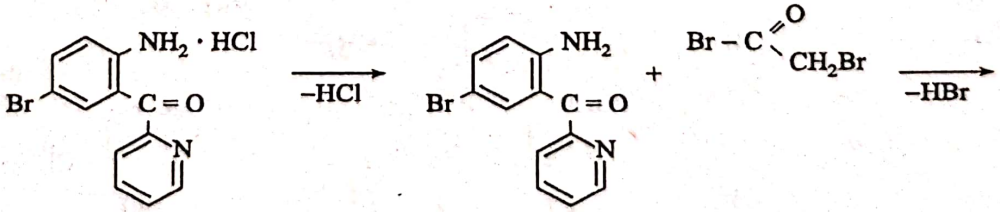


L

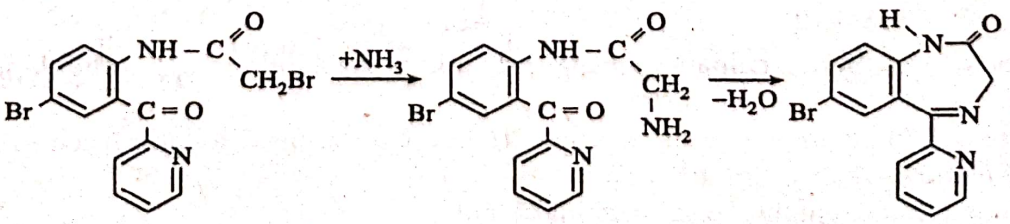
Sinteză: prin tratarea 2-(2-aminobenzoil)-piridinei (LI) cu anhidrida acetică se obține 2-(2-acetamidobenzoil)-piridina (LII) care se bromurează la 2-(2-acetamido-5-bromobenzoil)-piridina (LIII); prin hidroliza acesteia în prezența HCl se obține 2-(2-amino-5-bromobenzoil)-piridina clorhidrat (LIV). După transformarea clorhidratului (LIV) în baza (LV), prin tratare cu bromură de bromacetil se obține 2-(2-bromoacetamido-5-brombenzoil)-piridină (LVI), care formează cu NH_3 amina (LVII); aceasta se ciclizează cu ușurință la 7-bromo-1,3-dihidro-5-(2-piridil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (L) [11-13]:



LI LII LIII



LIV LV



LVI LVII L

Acțiune terapeutică și utilizări asemănătoare diazepamului [19].

În tratarea anxietății se administrează per os în doze cuprinse între 3-18 mg/zi divizate în mai multe prize, în funcție de toleranța bolnavului la preparat.

Produse farmaceutice:

Lexotan, tablete a 1,5 mg și 3 mg;

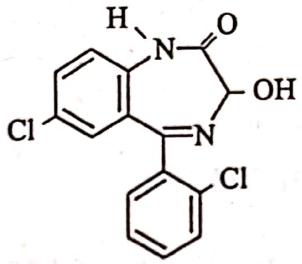
Brozam;

Durazanil;

Lexomil.

3.3.7. Lorazepam (DCI) (LVIII)

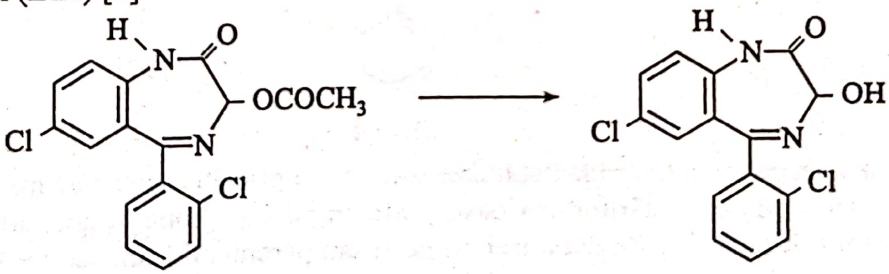
▶ **7-Cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**



LVIII

Introdus în terapeutică în Germania în 1972 sub numele de tavor.

Sinteză: prin hidroliza 3-acetoxi-7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onei (LIX) [5]:



LIX LVIII

Pulbere cristalină de culoare albă sau aproape albă, fără gust și miros. Este practic insolubilă în apă, puțin solubilă în alcool și cloroform.

Prezintă acțiuni și utilizări asemănătoare diazepamului [21], administrându-se per os sau sublingual în doze de 2-6 mg/zi divizate în 2-3 prize.

Produse farmaceutice:

Almazine;

Alzapam;

Idalprem;

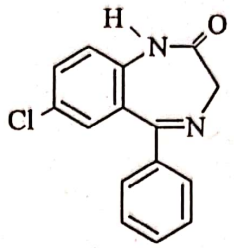
Sedatival;

Temesta.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.8. Nordazepam (DCI) (LX)

▶ **7-Cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**

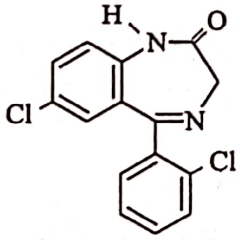


LX

Este principalul metabolit al diazepamului.
Se poate administra per os în doze de 7,5-15 mg/zi în tratarea stărilor de anxietate.
Produse farmaceutice:
Demadar;
Madar;
Tranxilium;
Vegesan.

3.3.9. Delorazepam (DCI (LXI)

▶ **7-Cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**

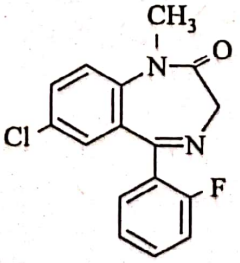


LXI

Derivat al diazepamului (clorodemetildiazepam) cu proprietăți asemănătoare acestuia [3].
Se utilizează în tratarea stărilor anxioase şi afecțiunilor psihoneurotice, administrându-se per os în doze de 0,5-2 mg de două-trei ori pe zi sau parenteral (i.m. sau i.v.).

3.3.10. Fludiazepam (DCI) (LXII)

▶ **7-Cloro-5-(o-fluorefenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**

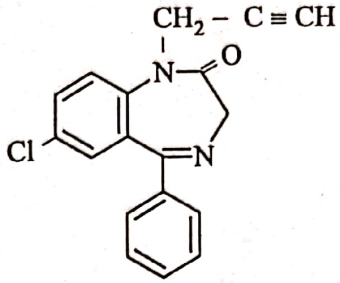


LXII

Pulbere cristalină cu p.t. 88-92°C.
Anxiolitic şi sedativ [22].

3.3.11. Pinazepam (DCI) (LXIII)

▶ **7-Cloro-1,3-dihidro-5-fenil-1-(2-propinil)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**



LXIII

Din punct de vedere chimic este o propargilbenzodiazepină cu însuşiri anxiolitice tipice, prezentând toxicitate acută şi cronică scăzută. Acţiunea hipnotică şi miorelaxantă este mai mică decât a diazepamului. Spre deosebire de acesta prezintă o durată de acţiune mai lungă [28,29].

Se administrează per os 2,5-10 mg/zi în tratarea stărilor anxioase.

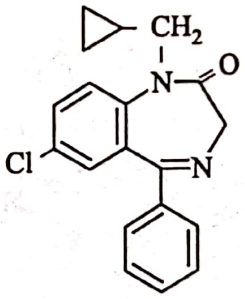
Produse farmaceutice:

Domar;

Duna.

3.3.12. Prazepam (DCI) (LXIV)

▶ **7-Cloro-1-(ciclopropilmetil)-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**

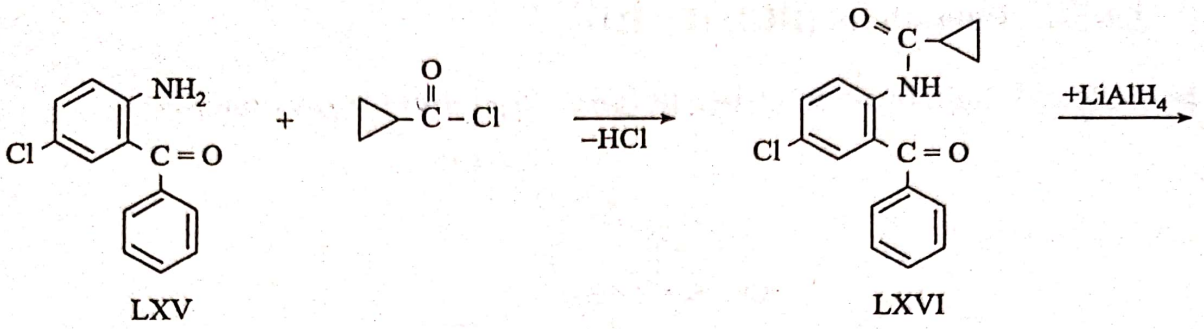


LXIV

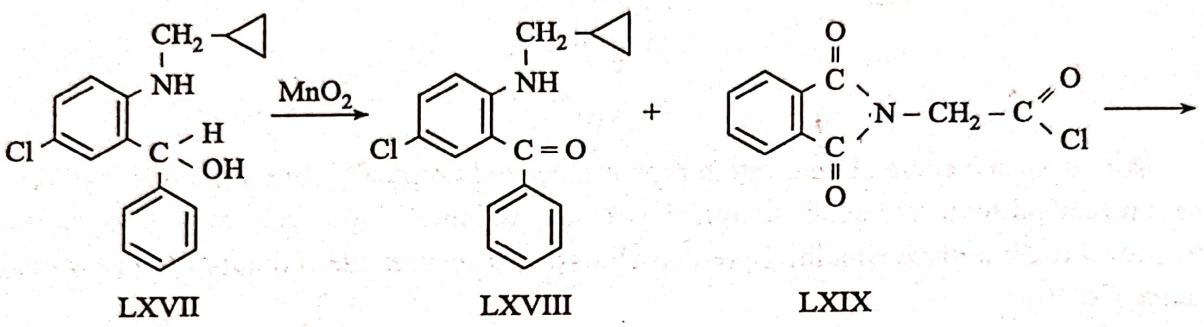
Introdus în terapeutică în 1973 în Germania sub numele de demetrin.

Sinteză: condensarea 2-amino-5-clorobenzofenonei (LXV) cu clorura acidului ciclopropan-carboxilic în prezenţa trietilaminei în mediu de tetrahidrofuran conduce la formarea 2-ciclopropil-carbonilamido-5-clorobenzofenonei (LXVI), care, cu ajutorul $LiAlH_4$ se reduce la 2-ciclopropilmetilamino-5-clorobenzhidrol (LXVII). Prin acţiunea dioxidului de mangan asupra benzhidrolului (LXII) se obţine 2-ciclopropilmetilamino-5-clorobenzofenona (LXVIII); aceasta, cu ftalimidoacetilclorura (LXIX) formează 2-(N-ftalimidoacetil-N-ciclopropilmetil)-amino-5-clorobenzofenona (LXX). Supusă hidrolizei, benzofenona (LXX) se transformă în amina (LXXI) care se ciclizează la 1-ciclopropilmetil-5-fenil-7-cloro-1H-1,4-benzodiazepin-2-(3H)-ona cu un randament de 65 % [16,17,20,35]:

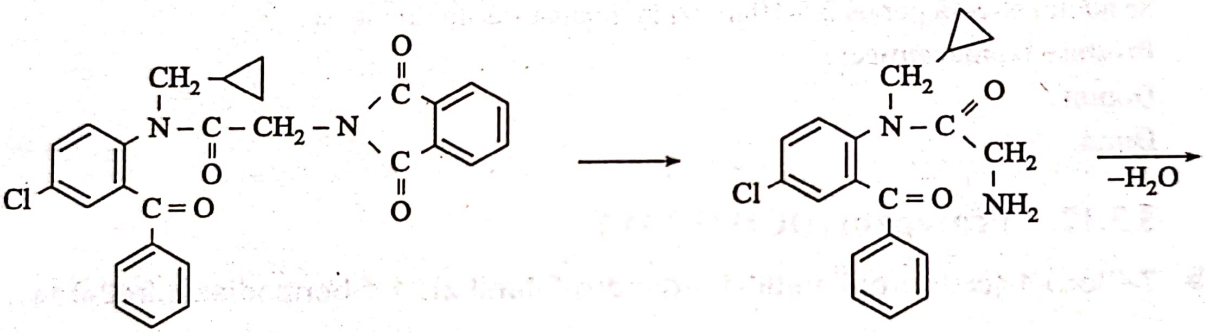
Scanned with OKEN Scanner



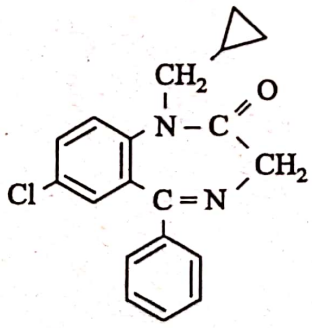
LXV LXVI



LXVII LXVIII LXIX



LXX LXXI



LXIV

Pulbere cristalină albă, solubilă în alcool, cloroform şi acizi minerali diluaţi.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină.

Benzodiazepină cu acţiuni şi utilizări asemănătoare diazepamului. În tratarea stărilor anxioase se foloseşte în doze de 10 mg de 3 ori/zi. Atunci când este necesar se pot utiliza 60 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Demetrin;

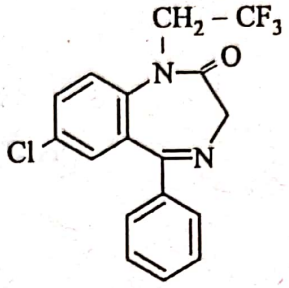
Trepidan;

Verstran.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.13. Halazepam (DCI) (LXXII)

▶ **7-Cloro-1,3-dihidro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**



LXXII

Benzodiazepină care prin metabolizare se tranformă în N-desmetildiazepam (nordazepam) [18].

Este anxiolitic, sedativ, miorelaxant şi se administrează per os în doze de 20-40 mg de trei ori pe zi.

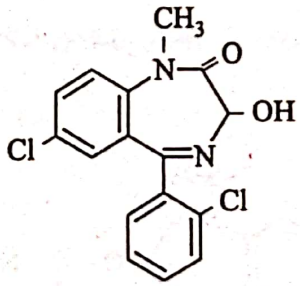
Produse farmaceutice:

Alapryl;

Paxipam.

3.3.14. Lormetazepam (DCI) (LXXIII)

▶ **7-Cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroxil-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**



LXXIII

Benzodiazepină cu proprietăţi hipnotice [21] utilizată în tratarea hiposomniilor pe cale orală în doze de 0,5-2 mg seara înainte de culcare.

Produse farmaceutice:

Loramet;

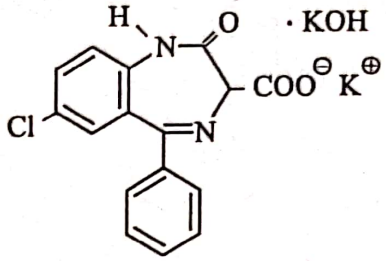
Nocatmid;

Pronoctan.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.15. Clorazepate dipotassium (DCI) (LXXIV)

▶ **Acid 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxilic sare dipotasică**



LXXIV

După administrare pe cale orală se decarboxilează rapid datorită acidității stomacale transformându-se în desmetildiazepam care se absoarbe imediat.

Prezintă proprietăți anxiliotice intense, sedative moderate și miorelaxante slabe.

În tratarea stărilor anxioase se poate folosi într-o singură doză de 15 mg sau de trei ori/zi câte 7,5 mg.

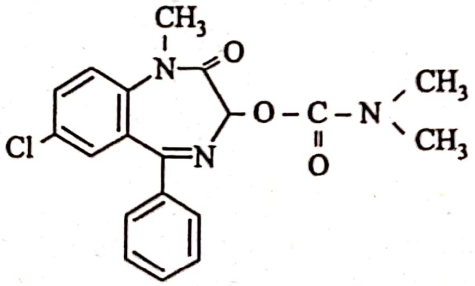
Produse farmaceutice

Tranxene (Beohringer Ingelheim), capsule conținând 7,5 și 15 mg dipotasium clorazepat;

Tranxilum.

3.3.16. Camazepam (DCI) (LXXV)

▶ **7-Cloro-1,3-dihidro-3-hidroxi-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona dimetilcarbamat ester**



LXXV

Benzodiazepină utilizată în tratamentul stărilor de anxieate în doze de 10 mg de două ori/zi; în cazurile severe se pot folosi 20 mg de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

Limpidon;

Paxor.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.17. Oxazolam (DCI) (LXXVI)

▶ **10-Cloro-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-feniloxazolo-[3,2-d]-[1,4]-benzodiazepin-6-(5H)-ona**

LXXVI

Substanță cristalină cu p.t. 186-188°C, solubilă în cloroform, greu solubilă în acetonă, acetat de etil şi benzen, practic insolubilă în apă [31].

Benzodiazepină care administrată pe cale orală se metabolizează la desmetildiazepam.

Se utilizează în tratarea stărilor anxioase în doze de 10-20 mg de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

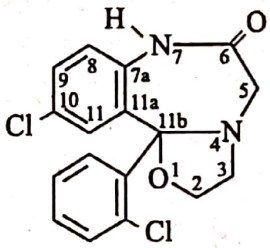
Convertal;

Hializan;

Serenal.

3.3.18. Cloxazolam (DCI) (LXXVII)

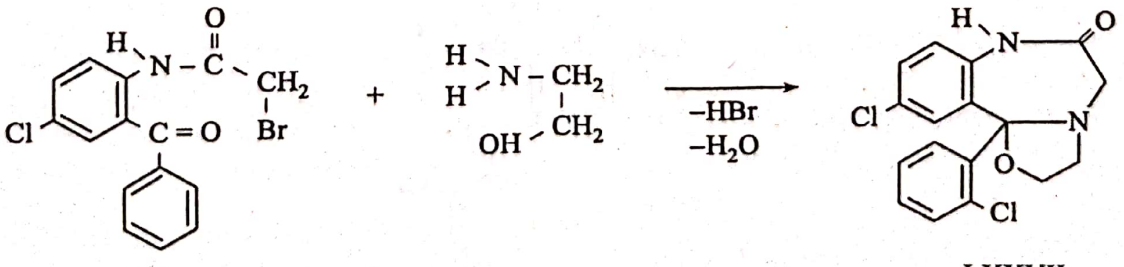
▶ **10-Cloro-11b-(o-clorofenil)-2,3,7,11b-tetrahidro-oxazolo-[3,2-d]-[1,4]-benzodiazepin-6-(5H)-ona**



LXXVII

Introdus în terpaeutică în 1974 în Japonia sub numele de sepazon.

Sinteză: condensarea 5-cloro-2-bromo-acetil-amino-o-clorobenzofenonei (LXXVIII) cu etanolamina în mediu alcoolic în prezența acetatului de sodiu [32]:



LXXVIII

LXXVII

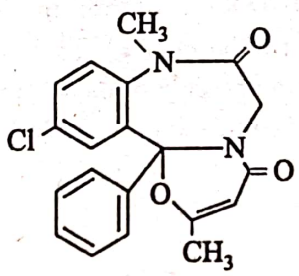
Se utilizează în tratarea stărilor anxioase în doze de 3-12 mg/zi.

Studii efectuate pe 8 subiecţi voluntari au arătat că acţiunea a 2 mg cloxazolam este aproximativ echivalentă cu cea conferită de 5 mg diazepam.

Produse farmaceutice:
Betavel;
Olcadil;
Sepazon;
Tolestan.

3.3.19. Ketazolam (DCI) (LXXIX)

▶ **11-Cloro-8,12b-dihidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]-oxazino-[3,2-d]-[1,4]-bendoziadepin-4,7(6H)-diona**



LXXIX

Pulbere cristalină cu p.t. 158-160°C, solubilă în cloroform şi diclormetan, greu solubilă în etanol, metanol, acetonă şi benzen, practic insolubilă în apă şi hexan [31].

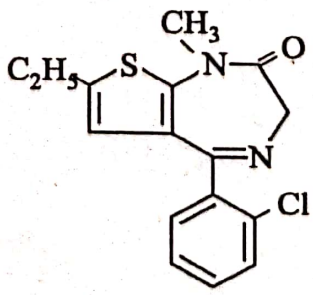
Benzodiazepină cu absorbţie orală bună metabolizându-se în oxazepam, desmetildiazepam, diazepam şi 4'-hidroxidiazepam.

Ca anxiolitic se utilizează în doze de 15-30 mg seara, înainte de culcare.

Produse farmaceutice:
Anxon (Beecham Research), capsule conţinând 15 şi 30 mg ketazolam;
Contamex;
Loftran;
Solatran.

3.3.20. Clotiazepam (DCI) (LXXX)

▶ **5-(o-Clorofenil)-7-etil-1,3-dihidro-1-metil-2H-tieno-[2,3-e]-1,4-diazepin-2-ona**



LXXX

Scanned with OKEN Scanner

Prezintă proprietăți tranchilizante și miorelaxante fiind utilizat în reducerea stărilor anxioaxe în doze de 10-15 mg/zi, per os. În cazuri severe se pot utiliza 30 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Clozan (Pfizer);

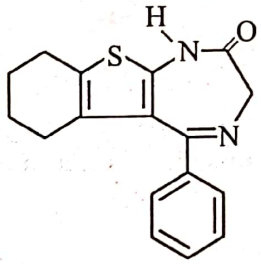
Distensan;

Rizen;

Tienor.

3.3.21. Bentazepam (DCI) (LXXXI)

▶ **1,3,6,7,8,9-Hexahidro-5-fenil-2H-[1]-benzotieno-[2,3-e]-1,4-diazepin-2-ona**



LXXXI

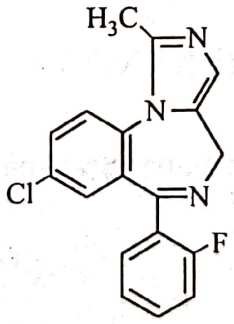
Utilizat în tratarea stărilor anxioase în doze de 25 mg de trei ori/zi, per os.

Produse farmaceutice:

Tiadipona.

3.3.22. Midazolam (DCI) (LXXXII)

▶ **8-Cloro-6-(o-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo-[1,5-a]-[1,4]-benzodiazepina**



LXXXII

Imidazobenzodiazepină cu proprietăți axiolitice, sedative, miorelaxante, anticonvulsivante și inductor al somnului, introdusă în terapeutică în 1978 [33].

Induce somnul la 30-90 secunde după administrarea i.v. fiind utilizat ca premedicație în anestezia generală sau ca sedativ în utilizarea unor proceduri de diagnostic și endoscopie [1,7,14,34].

Produse farmaceutice:

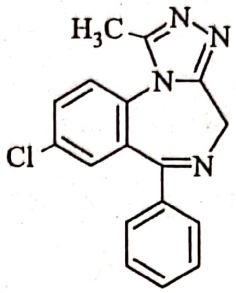
Dormicum, fiole 15 mg/3 ml; 5 mg/ml; 5mg/5 ml (Hoffmann La Roche, Elveția);

Hypnovel (Roche, Anglia), soluție injectabilă cu un conținut de 2 mg midazolam/ml sau 5 mg midazolam/ml.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.23. Alprazolam (DCI) (LXXXIII)

▶ **8-Cloro-1-metil-6-fenil-4H-5-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepina**



LXXXIII

Pubere cristalină, albă, insolubilă în apă, solubilă în alcool, uşor solubilă în cloroform şi acetat de etil, puțin solubilă în acetonă.

Se conservă în recipiente bine închise.

Farmacopeea US prevede conservarea tabletelor cu alprazolam în flacoane etanş închise şi ferite de lumină.

Prezintă proprietăți sedative, anxiolitice şi miorelaxante.

În tratarea stărilor anxioase se administrează per os în doze de 0,25-0,50 mg de trei ori/zi; în cazurile severe dozele pot fi crescute până la 4 mg/zi.

Produse farmaceutice:

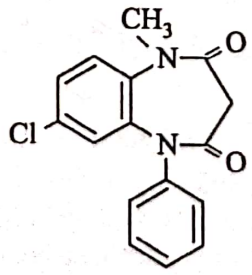
Tafil;

Trankimazin;

Xanor.

3.3.24. Clobazam (DCI) (LXXXIV)

▶ **7-Cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona**

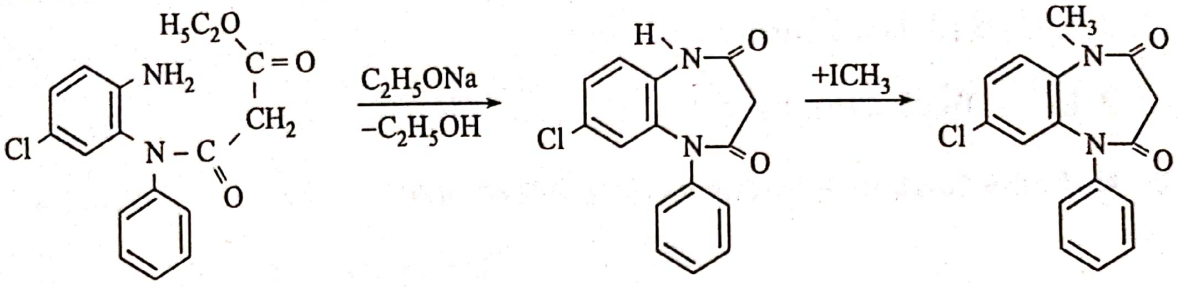


LXXXIV

Introdus în terapeutică în Franța în 1976 sub numele de urbanyl.

Sinteză: ciclizarea etilesteramidei acidului N-fenil-N-(2-amino-5-clorofenil)-malonic (LXXXV) în prezența etoxidului de sodiu la 7-cloro-5-fenil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4-(3H,5H)-diona (LXXXVI) urmată de aclhilare cu ICH_3 [27]:

Scanned with OKEN Scanner



LXXXV LXXXVI LXXXIV

Proprietăți anxiolitice, sedative și miorelaxante, fiind utilizat în tratarea stărilor anxioase în doze de 20-30 mg/zi, într-o singură priză înainte de culcare sau divizate. În cazurile severe doza poate fi crescută la 60 mg/zi. Se poate folosi și ca adjuvant în tratamentul epilepsiei sau în premedicația anesteziei generale.

Produse farmaceutice:

Clopax;

Frisin;

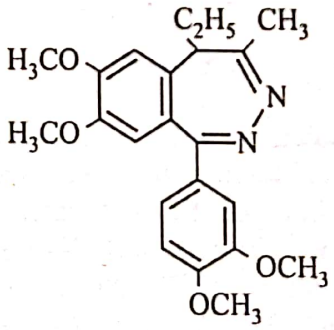
Frisium, compr., 10 mg, 20 mg (Hoechst, Germania);

Karidium;

Urbanil.

3.3.25. Tofisopam (DCI) (LXXXVII)

▶ **1-(3,4-Dimetoxifenil)-5-etil-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepina**



LXXXVII

Se indică în tratarea stărilor anxioase în doze de 50 mg de trei ori/zi; în cazurile severe se pot administra până la 300 mg/zi.

Potențează acțiunea antestezicelor generale.

Produse farmaceutice:

Grandaxin, compr., 50 mg (Egis, Ungaria);

Grandaxine;

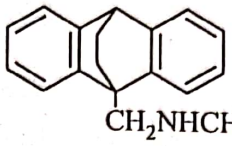
Sériel.

Scanned with OKEN Scanner

3.4. STRUCTURI DIVERSE

3.4.1. Benzoctamine (DCI) (LXXXVIII)

▶ **N-Metil-9,10-etanoantracen-9-(10H)-metilamina**



LXXXVIII

Sub formă de clorhidrat este o substanță solidă cu p.t. 320-322°C.

Proprietăți sedative şi relaxant musculare, utilizat în tratarea stărilor anxioase în doze de 10 mg de trei ori pe zi.

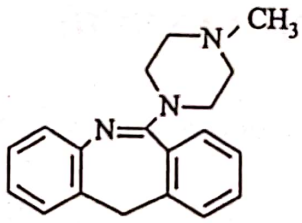
Produse farmaceutice:

*Tacitin (Ciba);

*Tacitine.

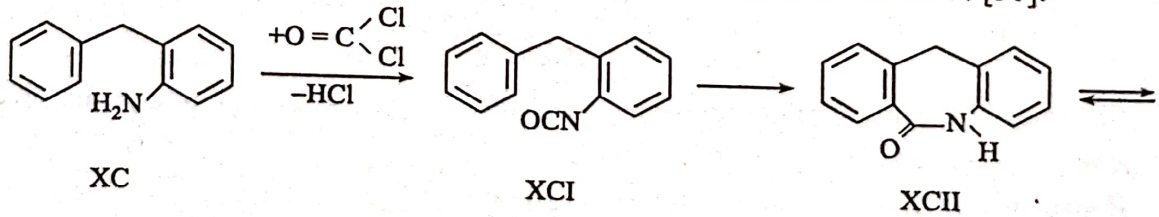
3.4.2. Perlapine (DCI) (LXXXIX)

▶ **6-(4-Metil-1-piperazinil)-morfantridină**

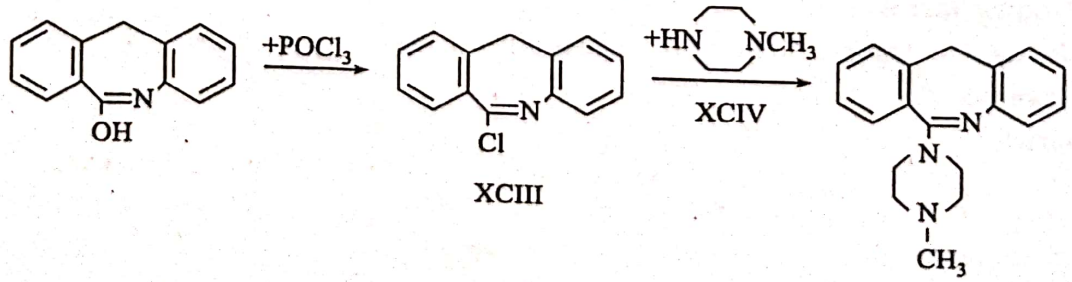


LXXXIX

Sinteză: prin acțiunea unei soluții de fosgen în toluen absolut asupra o-aminodifenilmetanului (XC) se obține o-izocianatdifenilmetanul (XCI) care în prezența $AlCl_3$ se ciclizează la 5,6-dihidro-6-oxo-morfantridina (XCII); la tratarea acesteia cu $POCl_3$ în prezența dimetilanilinei se transformă în cloroderivatul (XCIII). Prin reacționarea (XCIII) cu N-metilpiperazina (XCIV) se obține (LXXXIX) cu un randament de 88 % [30]:



XC XCI XCII



XCIII XCIV XC

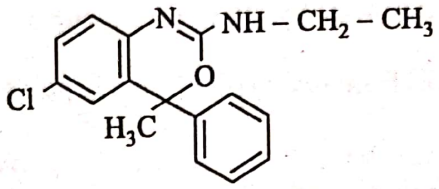
Cristale prismatice de culoare galbenă cu p.t. 136-138°C (din amestec acetonă-eter de petrol). Se utilizează ca hipnotic, în insomnii, în doze de 2,5 mg-10 mg pe noapte.

Produse farmaceutice:

Hypnodin.

3.4.3. Etifoxine (DCI) (XCV)

▶ **6-Cloro-2-(etilamino)-4-metil-4-fenil-4H-3,1-benzoxazina**



XCV

Pulbere cristalină incoloră cu p.t. 90-92°C (din eter de petrol).

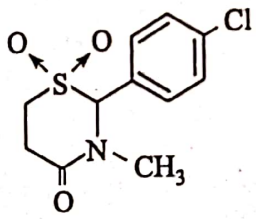
Tranchilizant, utilizat în tratarea unor stări anxioase.

Produse farmaceutice:

Stresam.

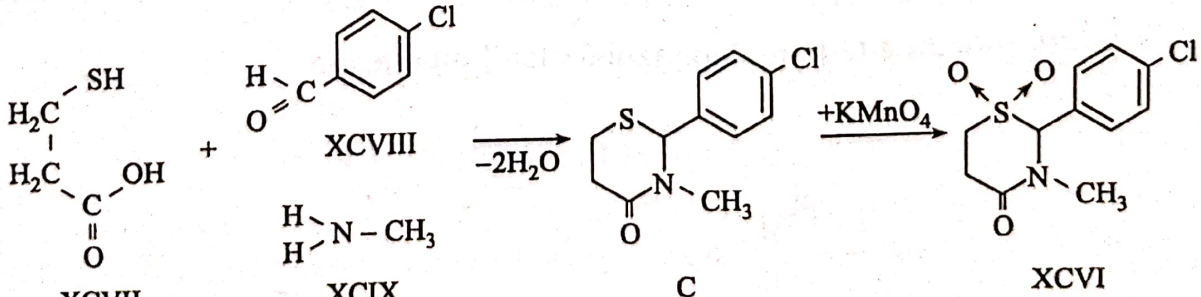
3.4.4. Chlormezanone (DCI) (XCVI)

▶ **2-(p-Clorofenil)-tetrahidro-3-metil-4H-1,3-tiazin-4-on-1,1-dioxid**



XCVI

Sinteză: prin reacționarea acidului β-mercaptopropionic (XCVII) cu 4-clorbenzaldehida (XCVIII) și metilamina (XCIX) se obține 2-(4-clorofenil)-3-metil-4-metatiazinona (C). Aceasta se oxidează la compusul (XCVI) cu ajutorul $KMnO_4$:



XCVII XCIX C XCVI

Pulbere cristalină cu p.t. 116,2-118,2°C, solubilă în apă la 25°C mai puțin de 0,25%, iar în etanol la 25°C mai puțin de 1%.

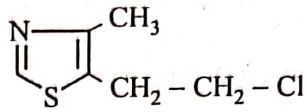
Tranchilizant.

Produse farmaceutice:

Muskel Transcopal (Wintrop), tablete a 200 mg chlormezanone. Se administrează per os de două-trei ori câte o tabletă pe zi.

3.4.5. Clomethiazole (DCI) (CI)

▶ **5-(2-Cloroetil)-4-metiltiazol**



CI

Intermediar în sinteza vitaminei B_1, se prezintă sub formă de lichid uleios cu miros dezagreabil.

Clorhidratul se prezintă sub formă de cristale cu p.t. 130°C (din etanol absolut), solubil în apă, alcool.

Metandisulfonatul se prezintă sub formă de cristale cu p.t. 120°C (din amestec metanol-eter).

Etandisulfonatul: cristale cu p.t. 124°C (din amestec metanol-eter).

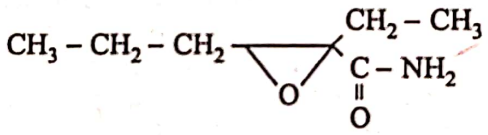
Prezintă proprietăți sedative, tranchilizante şi anticonvulsivante.

Produse farmaceutice:

Dinstraneurin (Astra Chemicals) capsule conținând 192 mg. clomethiazol solvat în ulei; tablete; tablete filmate conținând 50 sau 500 mg clomethiazoldisilat sau soluție buvabilă.

3.4.6. Oxanamide (DCI) (CII)

▶ **2,3-Epoxi-2-etilhexanamida**



CII

Pulbere cristalină albă cu p.t. 90-91°C (din eter de petrol), fără miros şi gust. Este solubilă în apă la temperatura de 30°C în proporție de 1:95.

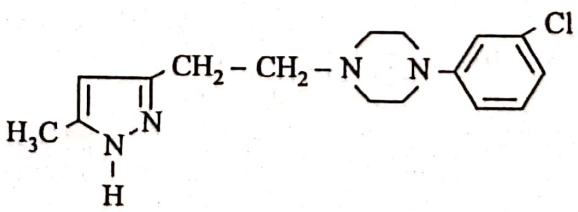
Tranchilizant.

Produse farmaceutice:

Quiactin (Merrell).

3.4.7. Mepiprazole (DCI) (CIII)

▶ **1-(m-Clorofenil)-4-[2-(5-metilpirazol-3-il)etil]-piperazina**



CIII

Pulbere cristalină cu p.t. 234°C (din etanol).

Tranchilizant.

Produse farmaceutice:

Psigodal (Igoda, Merck, E).

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. **Amrein R., Cano J.R., Eckert M., Cassolo Ph.** - *Arzneim. Forsch.*, 1981, 31, 2202 - 5
2. **Amrein R., Hetzel W.** - *Acta Anaesthesiol.* Scand., 1990, 34, Suppl. 92, 6-15
3. **Ananth J.** - *Journal of Affective Disorders* 1987, 13, 99 - 108
4. **Archer G.A., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 131 178*, 1964
5. **Bell S.C.** - *Brevet Anglia 1 057 492*, 1967
6. **Berger F.M., Ludwig B.J.** - *Brevet SUA 2 724 720*, 1955
7. **Borbely A.A., Balderer G., Traachsel L., Tobler I.** - *Arzneim. Forsch.*, 1985, 35 (II), 1696 - 1699
8. **Chase G.** - *Brevet SUA 3 102 116*, 1963
9. **Cutler J.S.** - *Amer. J. Pharm.* Educ., 1993, 57, 172-174
10. **Field G.F., Sternbach L.H., Zally W.J.** - *Brevet SUA 3 624 073*, 1971
11. **Fryer R.I., Schmidt R.A., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 100 770*, 1963
12. **Fryer R.I., Schmidt R.A., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 182 065*, 1965
13. **Fryer R.I., Schmidt R.A., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 182 067*, 1965
14. **Gardaz J.P.** - *Arzneim. Forsch.*, 1981, 31, 2244 - 2245
15. **Guillaume F.** - *Il Farmaco* 1993, XLVIII, 4, 473 - 485
16. **Hauptmann K.H., Weber K.H., Zeile K., Danneberg P., Giesemann R.** - *Brevet Africa de Sud 68/0803*, 1968
17. **Hester J.B. Jr.** - *Brevet SUA 3 701 782*
18. **Lader M.** - *Ann. Rev. Med.*, 1987, 38, 19 - 28
19. **Markin S.R., Murray J.W., Boxenbaum H.** - *Pharmaceutical Research* 1988, 5, 4, 201 - 208
20. **Mc Millan F.H., Pattisson I.** - *Brevet SUA 3 192 199*, 1965
21. **Oreland L.** - *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1987, 32, Supll. 88, 13 - 16
22. **Otsuka M., Tsuchija T., Kitagawa S.** - *Arezneim. Forsch.*, 1975, 25, 755-776
23. **Reeder E., Stenbach L.H.** - *Brevet SUA 3 109 843*, 1963
24. **Reeder E., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 141 890*, 1964
26. **Reeder E., Sternbach l.H.** - *Brevet SUA 3 371 085*, 1968
27. **Rubțov M.V., Baycikov G.A.** - *Sinteticeskie himikofarmațevticeskie preparatî*, Izdatelstvo "Mediția", Moskva, 1971
28. **Scrollini F., Caliari S., Romano A., Torchio P.** - *Arzneim. Forsch.*, 1975, 25, 934-941
29. **Scrollini F., Pizzi A., Amigoni S.** - *Arzneim. Forsch.*, 1978, 28, 423-426
30. **Schmutz J., Hunziker F., Kunzle F.M.** - *Brevet SUA 3 389 139*, 1968
31. **Schütz H., Fitz H., Suphacherarbhan S.** - Arzneim. Forsch., 1983, 33, 507-512
32. **Tachikawa R., Takagi H., Kamioka T., Fukunaga M., Kawano Y, Miyadera T.** - Brevet SUA 3 6969 094, 1972
33. **Walsher A., Benjamin L.E., Flynn T., Mason C., Schwartz R., Fryer R.I.** - *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 936-944
34. **Wehli L, Knüsel R., Schelldorfer K., Christeller S.** - *Arzneim. Forsch.*, 1985, 35 (II), 1700-1704
35. **Wuest H.M.** - *Brevet SUA 3 192 200*, 1965
36. **Yale H.L., Sowinski F.** - J. *Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 2039 - 2044

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4
NEUROLEPTICE

Sunt cunoscute şi sub numele de antipsihotice, tranchilizante majore, ataractice, neuroplegice sau neurolitice. Sunt indicate în tratarea schizofreniei, stărilor paranoide, mania şi depresiunea severă, delirum tremens. În plus unele dintre ele pot fi utilizate ca adjuvante în tratamentul hipertensiunii arteriale sau ca antivomitive.

Se împart în:

- neuroleptice "sedative", a căror acţiune halucinolitică este mai slabă, producând în schimb somnolenţă, astenie, hipotensiune arterială;
- neuroleptice "incisive" sau "dezinhibitorii" a căror durată de acţiune este mai lungă, sunt cataleptizante şi produc fenomene extrapiramidale intense.

Din punct de vedere chimic, medicamentele neuroleptice aparţin unor numeroase grupe de compuşi chimici: fenotiazine, azafenotiazine, tioxantene, butirofenone, difenilbutilpiperidine, dibenzazepine, dibenzotiazepine, dibenzodiazepine, dibenzoxazepine, indolbenzamide.

4.1. DERIVAŢI AI FENOTIAZINEI

Fenotiazina a fost utilizată în terapeutică ca antihelmintic şi antiseptic în afecţiuni inflamatorii ale căilor urinare. Actualmente se mai utilizează în medicina veterinară ca antihelmintic sau pentru distrugerea larvelor de ţânţari.

În 1945 cercetători ai laboratoarelor firmei de medicamente Rhône Poulenc din Paris au stabilit că prin substituirea hidrogenului de la atomul de azot din structura fenotiazinei cu radicali alchilaminoalchilici se obţin compuşi ce manifestă importante însuşiri antihistaminice, colinolitice şi alte proprietăţi farmacologice.

Primul dintre derivaţii alchilaminoalchilici ai fenotiazinei utilizat ca medicament antihistaminic a fost 10-(2-dimetilaminoetil)-fenotiazina. HCl introdus în terapeutică sub numele de etizin. Dietil-analogul etizinei, denumit dimezin, cu proprietăţi N-colinolitice a fost utilizat în tratarea parkinsonismului. Cercetări ulterioare au arătat că însuşiri antihistaminice mult mai puternice manifestă 10-(2-dimetilaminopropil)-fenotiazina. HCl, denumită prometazin. S-a stabilit curând că pe lângă activitatea antihistaminică, prometazin manifestă activitate sedativă, intensifică acţiunea narcoticelor, analgezicelor, anesteziceloor locale, manifestă efecte antiemetice şi însuşiri adrenolitice.

În dorinţa găsirii unor derivaţi cu o selectivitate mai mare de acţiune asupra SNC au fost sintetizaţi compuşi ai fenotiazinei substituiţi şi la atomul de carbon din poziţia 2 cu clor sau diverşi radicali organici. Unul dintre cei mai activi derivaţi din această serie a fost 2-cloro-10-(3-dimetilaminopropil)-fenotiazina introdus în terapeutică sub numele de clorpromazină, fiind şi primul neuroleptic utilizat pe scară largă începând cu anul 1954.

Structura chimică a fenotiazinei a permis obţinerea a numeroşi derivaţi, mulţi dintre ei devenind medicamente. Este interesant de remarcat că pe lângă proprietăţile neuroleptice au fost obţinuţi derivaţi cu însuşiri antidepresante, antiemetice, antiaritmice, coronarodilatatoare.

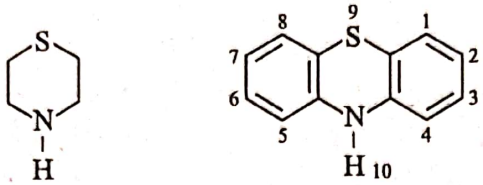
În funcţie de natura substituientului de la atomul de azot, medicamentele neruoleptice fenotiazinice se clasifică în:

4.1.1. Derivaţi aminoalchilici;
4.1.2. Derivaţi piperidilalchilici;
4.1.3. Derivaţi piperazinilalchilici;
4.1.4. Derivaţi homopiperazinilalchilici.

Scanned with OKEN Scanner

4.1.1. Derivați aminoalchilici ai fenotiazinei

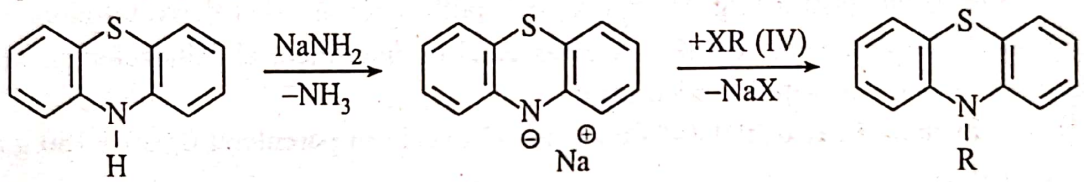
La baza structurii chimice a fenotiazinei stă ciclul hexagonal conținând doi heteroatomi, sulf și azot, denumit tiazină (I). Fenotiazina (II) poate fi considerată ca un dibenzoderivat al tiazinei:



I II III

Numerotarea pozițiilor atomilor din structura fenotiazinei se poate face după două sisteme clasice: Beilstein (II) și Ring Index (III).

Sinteza derivaților aminoalchilici ai fenotiazinei (V) se realizează în general prin reacționarea fenotiazinei (III) sau a fenotiazinei substituite în poziția 2 cu derivatul halogenat corespunzător (IV) în prezența amidurii de sodiu:



III V

Utilizarea amidurii de sodiu în aceste reacții de condensare se explică prin bazicitatea extrem de scăzută a fenotiazinei, datorită delocalizării dubletului de electroni neparticipanți ai atomului de azot deplasat spre nucleele benzenice.

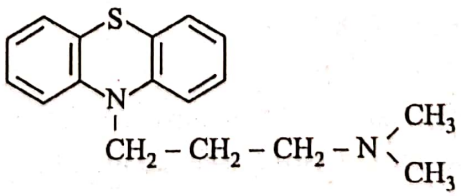
Derivații aminoalchilici ai fenotiazinei, formează săruri numai la azotul din catenă laterală, nu și la azotul heterociclic deoarece bazicitatea acestuia este neglijabilă.

Sub formă de săruri fenotiazinele aminoalchilice sunt pulberi cristaline, fotosensibile, colorându-se la aer și lumină, de aceea se conservă ferit de aer și lumină.

În funcție de natura anionului, solubilitatea în apă a sărurilor este mai mică sau mai mare.

4.1.1.1. Promazine (DCI) (VII)

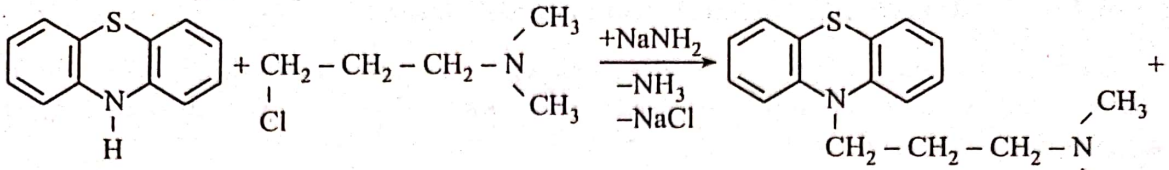
▶ **10-(3-Dimetilaminopropil)-fenotiazina**



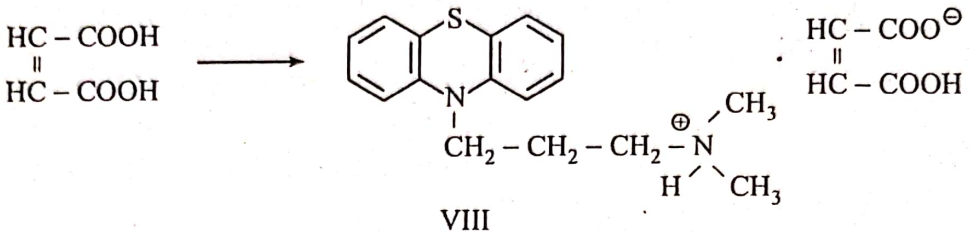
VII

Se prepară prin reacționarea fenotiazinei (III) cu 1-cloro-3-dimetilaminopropanul (VI) în prezența amidurii de sodiu. Promazina bază (VII) obținută se prezintă sub forma unui lichid uleios cu p.f. 203-210°C/0,3 mmHg [89] care se transformă în sare (VIII) prin tratare cu acid maleic:

Scanned with OKEN Scanner



III VI VII



VIII

Hidrogenmaleatul de promazină (VIII) este o pulbere cristalină albă, fără miros, solubilă în apă [58,73].

Neuroleptic cu spectru larg de acțiune, mai puțin intensă decât derivatul clorurat corespunzător, clorpromazina. Utilizat în tratamentul de întreținere al psihozelor, în agitația psihomotorie, demența senilă, toxicomanii.

Se administrează per os 0,030-0,060 g de 1-2 ori/zi sau parenteral 0,030-1,180 g/zi, în mai multe doze.

Produse farmaceutice:

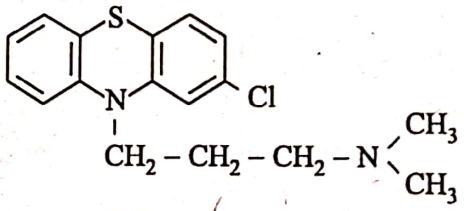
Calmotal;

Livranol;

Neuroplegil.

4.1.1.2. Chlorpromazine (DCI) (XVI)

▶ **2-Cloro-10-(1'-dimetilamino-3'-propil)-fenotazina**

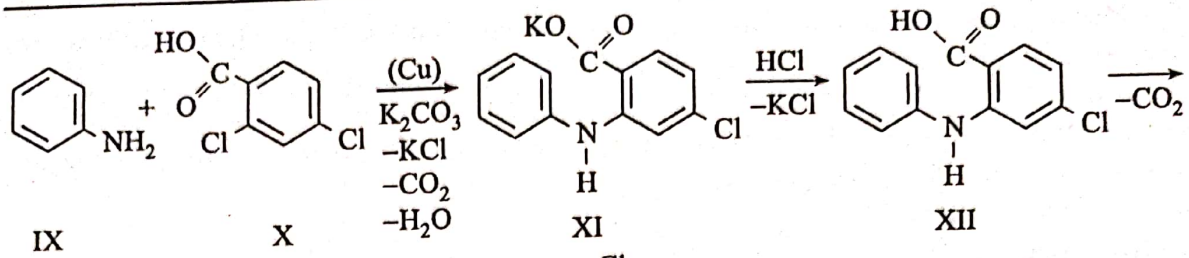


XVI

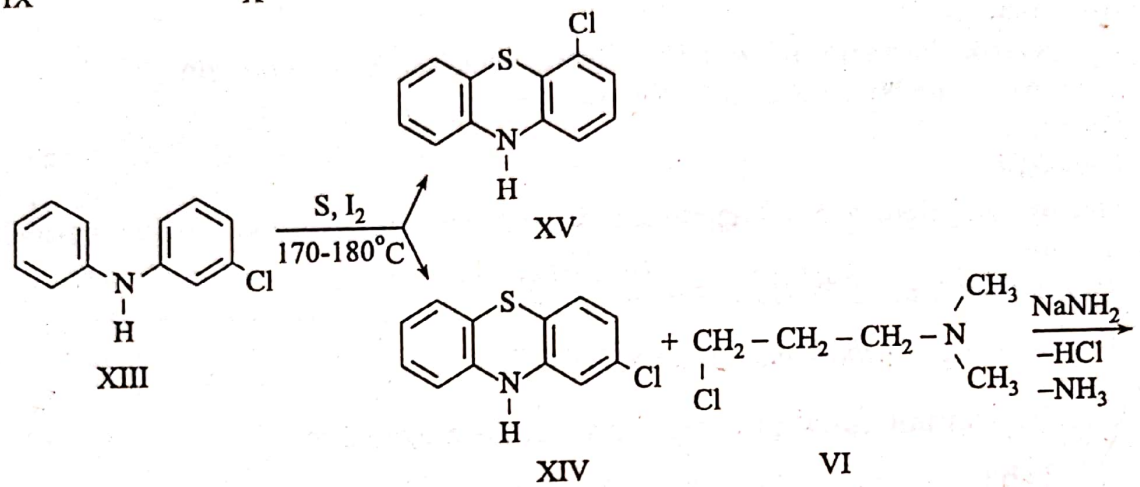
Sinteză:

Prin tratarea anilinei (IX) cu acidul 2,4-diclorobenzoic (X) în prezența Cu și K_2CO_3 se obține sarea de potasiu a acidului 4-cloro-N-fenilantranilic (XI) care în prezența HCl se transformă în acidul (XII); acesta se decarboxilează la N-fenil-metaclorofenilamina (XIII); prin încălzirea acesteia la o temperatură de 170-180°C în prezență de sulf și iod se obțin doi izomeri: 2-clorofenotiazina (XIV) alături de 4-clorofenotiazina (XV). După separarea izomerului (XV) se tratează cu 1-cloro-3-dimetilaminopropan (VI) în prezența amidurii de sodiu. Se obține clorpromazina bază (XVI) sub formă de lichid uleios care se transformă în clorhidrat (XVII) sau alte săruri: maleat, embonat etc.

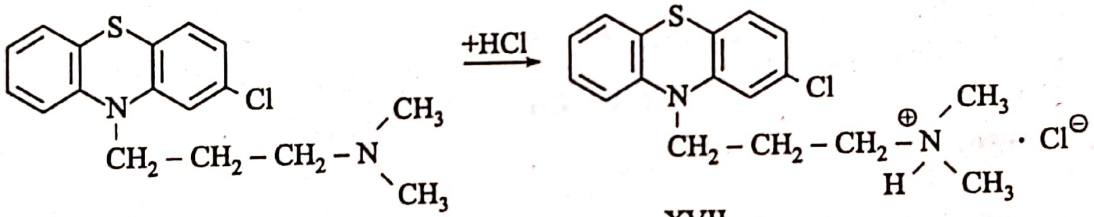
Scanned with OKEN Scanner



IX X XI XII

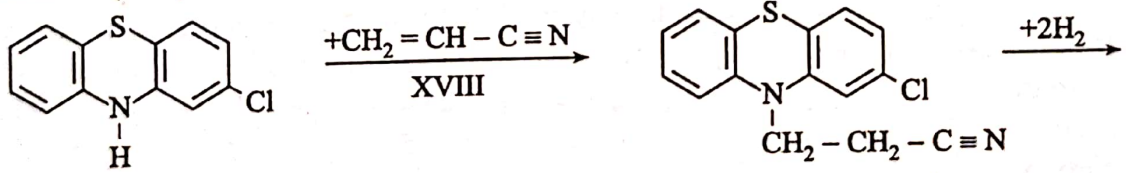


XIII XV XIV VI

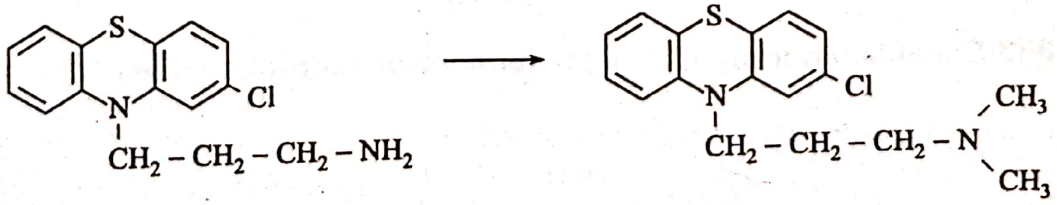


XVI XVII

O variantă a acestei metode constă în adiția 2-clorofenotiazinei (XIV) la acrilonitril (XVIII), reducerea compusului obținut (XIX) la amina (XX) urmată de un proces de metilare la (XVI):



XIV XVIII XIX



XX XVI

Clorhidratul de clorpromazină este o pulbere microcristalină albă sau cu nuanță slab gălbuie, cu p.t. 194-7°C, fără miros cu gust foarte amar producând pe limbă anestezie trecătoare. Este solubil în apă (1:1), alcool (1:1,3), cloroform (1:2) și practic insolubilă în eter și benzen [73].

Soluția apoasă are reacție slab acidă.

Hidrogenmaleatul de clorpromazină este o substanță cristalină cu p.t. 138-142°C, solubilă în apă la cald (1:20) [58].

Clorpromazina este primul derivat fenotiazinic cu proprietăți neuroleptice utilizat pe scară largă în terapeutică încă din anul 1954 [21].

Se utilizează în mania acută, la bolnavii anxioşi, în schizofrenie cu delir şi halucinații, la senili cu tulburări psihice. Se mai foloseşte ca antiemetic, în potențarea acțiunii analgezicelor şi barbituricelor [38].

Produse farmaceutice:

Aminazin;

Clordelazin, drageuri conținând 25 mg hidrogenmaleat de clorpromazin;

Clorpromazina HCl, fiole, 0,025 mg/ml (Lab. Renaudin, Franța);

Fenactil;

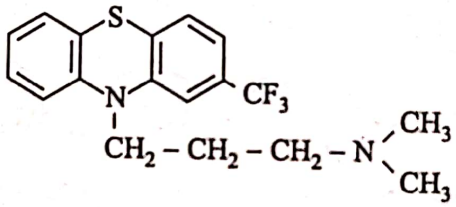
Largactil;

Plegomazin, fiole a 5 ml clorhidrat de clorpromazin, drageuri, soluție buvabilă, supozitoare;

Prozin, fiole, 2 ml, 2,5% (Luso Farmaco, Italia).

4.1.1.3. Triflupromazine (DCI) (XXI)

▶ **2-Trifluorometil-10-(1'-dimetilaminopropil)-fenotiazina**



XXI

Sub formă de clorhidrat este o pulbere albă cu p.t. 173-4°C, solubil în apă (1:10), alcool, insolubil în eter [73].

Este antiemetic, tranchilizant şi neuroleptic. Potențează acțiunea opiaceelor şi barbituricelor fiind utilizat în potențarea narcozei şi în preanestezie.

Se administrează per os sub formă de drageuri (100-200 mg/zi), intrarectal sau parenteral.

Produse farmaceutice:

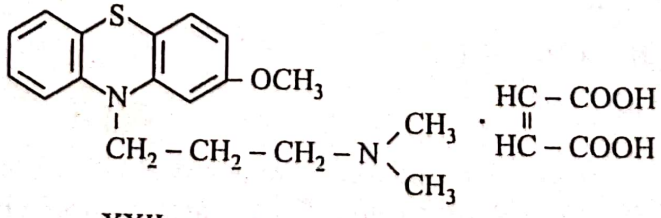
Psyquil;

Siquil;

Vespin.

4.1.1.4. Metapromazine (DCI) (XXII)

▶ **10-(3-Dimetilaminopropil)-2-metoxifenotiazina hidrogen maleat**



XXII

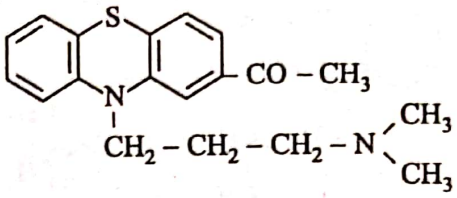
Se prezintă sub formă de cristale cu p.t. 141-145°C, sensibile la lumină, solubile în apă 0,3 %, în metanol 4%, în cloroform 12,5 %, în DMF 100 %, foarte solubilă în etanol, benzen, practic insolubilă în eter. pH-ul unei soluții apoase saturate este 5 [89].

Se utilizează în tratamentul psihozelor în doze de până la 500 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

4.1.1.5. Acepromazine (DCI) (XXIII)

▶ **10-(3-Dimetilaminopropil)-2-acetoxi-fenotiazina**



XXIII

Sub formă de maleat, cristale galbene cu p.t. 135-136°C. Este solubil în apă, pH-ul unei soluții apoase 0,1 % este 5,2 [73,89].

Neuroleptic cu acțiune superioară clorpromazinei și mai bine suportat de organism.

Se administrează în doze de 50-100 mg/zi per os.

Produse farmaceutice:

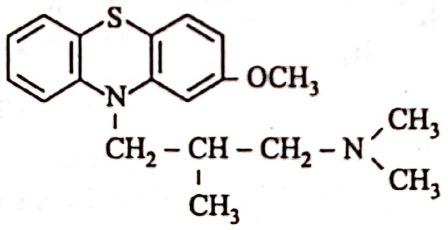
Acetazin;

Atsetozin;

Plegicil.

4.1.1.6. Levomepromazine (DCI) (FRX) (XXIV)

▶ **(-)-10-(3-Dimetilamino-2-metilpropil)-2-metoxifenotiazina**



XXIV

Sub formă de hidrogen maleat (FR X) este o pulbere albă sau slab gălbuie, fără miros, solubil în cloroform, foarte puțin solubil în apă, alcool, practic insolubil în eter [58,88].

Se recomandă în psihiatrie, în halucinații, delir cronic, psihoze senile.

În asociere cu analgezice se poate utiliza în preanestezie, în perioada postanestezică, în obstetrică; prezintă și proprietăți antialergice, antihistiminice și antiemetice.

Doza zilnică variază între 50-100 mg pentru stări nevrotice și 150-250 mg pentru stări psihotice.

Produse farmaceutice:

Levomepromazin, comprimate conținând hidrogenmaleat de levomepromazină corespunzător la 2 mg și 25 mg bază;

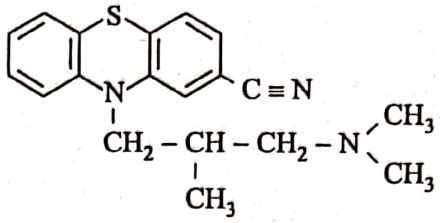
Nozinan;

Neurocil.

Scanned with OKEN Scanner

4.1.1.7. *Cyamemazine (DCI) (XXV)*

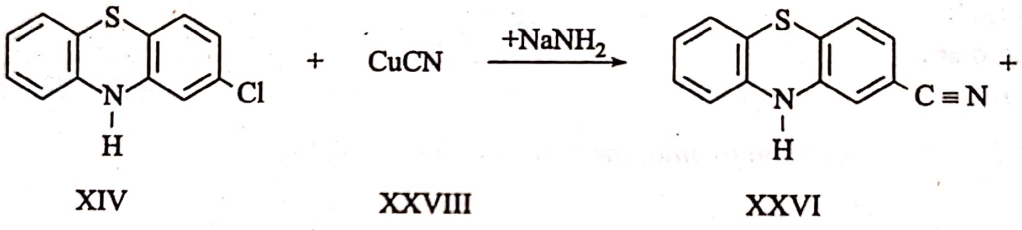
▶ **10-|3-(Dimetilamino)-2-metilpropil|-2-carbonitril-fenotiazina**



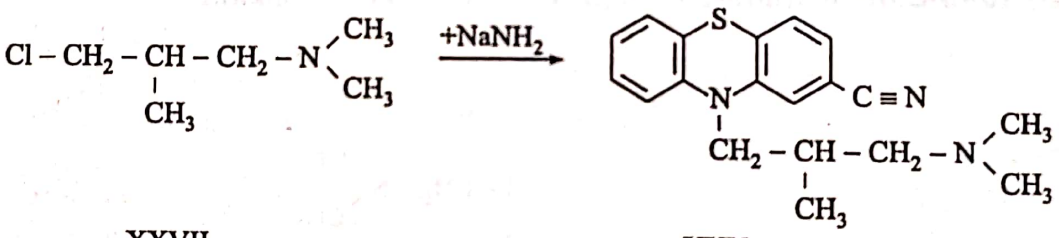
XXV

Introdus în terapeutică în Franța în 1972 sub numele de tercian.

Sinteză: condensarea 2-cianofenontiazinei (XXVI) cu 1-dimetilamino-2-metil-3-cloropropanul (XXVII) în prezența amidurii de sodiu. Compusul (XXVI) se poate obține prin acțiunea cianurii de cupru (XXVIII) asupra 2-clorofenotiazinei (XIV) [89]:



XIV XXVIII XXVI



XXVII XXV

Se utilizează ca adjuvant în tratarea unor psihoze, în doze uzuale de 200-300 mg/zi [43].

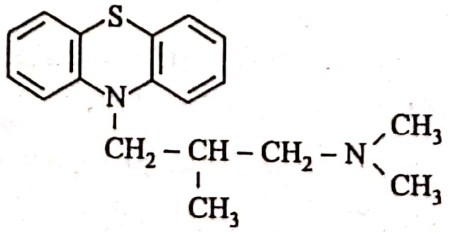
Produse farmaceutice:

Cianatil;

Tercian.

4.1.1.8. *Alimemazine (DCI) (XXIX)*

▶ **10-(3-Dimetilaminopropil)-2-metil-fenotiazina**



XXIX

Sub formă de tartrat cristale, solubile în apă, puțin solubile în alcool [89].

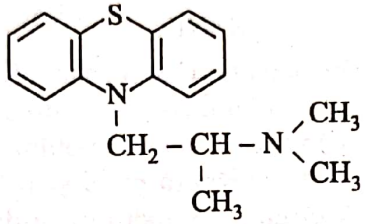
Prezintă însuşiri sedative şi antihistaminice.

Scanned with OKEN Scanner

Produse farmaceutice:
Nedeltran;
Panectyl;
Repeltin;
Trimeprazin.

4.1.1.9. Promethazine (DCI) (FRX) (XXX)

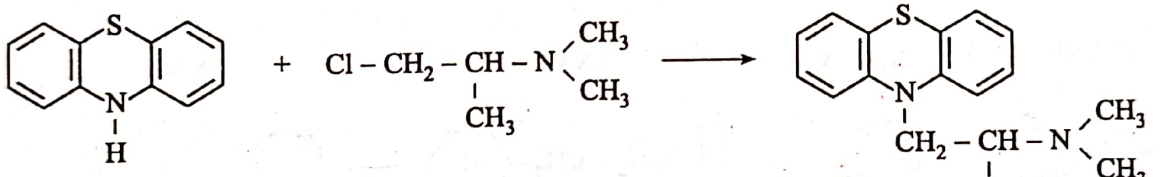
▶ **10-(2-Dimetilaminopropil)-fenotiazina**



XXX

Introdus în terapeutică în SUA sub numele de phenergan.

Sinteză: condensarea fenotiazinei (II) cu 2-dimetilamino-1-cloropropan (XXXI) în prezența amidurii de sodiu [2,8]:



II XXXI XXX

Sub formă de hidrogen maleat este o pulbere cristalină, slab gălbuie, fără miros, cu gust amar, solubilă în acid acetic, alcool, cloroform și dioxan, puțin solubilă în apă prin încălzire la aproximativ 50°C [88].

Neuroleptic mai slab decât clorpromazina dar cu puternice însușiri antihistaminice și antiemetice.

Produse farmaceutice:
Diprazin;
Fenazil;
*__Phenergan__, sirop, 0,1% (Specia, Franța);
Protazin;
*__Romergan__, drageuri 30 mg, fiole 50 mg, sirop, 124 mg% (Terapia, Sicomed, Biofarm, România).

4.1.2. Derivați piperidilalchilici ai fenotiazinei

Atomul de azot din radicalul aminoalchilic al acestor derivați este inclus în ciclul piperidinic iar radicalul alchil este constituit din doi atomi de carbon (tioridazina) sau trei atomi de carbon în cazul celorlalți derivați.

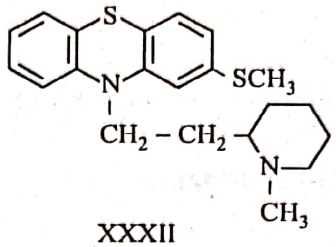
Includerea atomului de azot aminoalchilic în nucleul piperidinic are ca rezultat apariția unor acțiuni neuroleptice cu spectru larg [18].

În poziția 2 a nucleului fenotiazinic se află radicalii: $-SCH_3$, $-C\equiv N$, $-COCH_3$, $-OCH_3$.

Scanned with OKEN Scanner

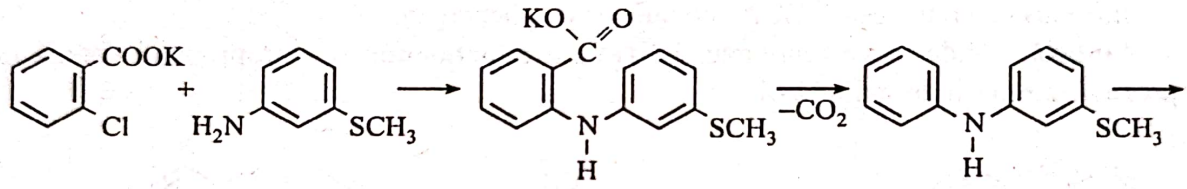
4.1.2.1. Thioridazine (DCI) (XXXII)

▶ **10-[2-(1-Metil-2-piperidil)-etil]-2-(metiltio)-fenotiazina**

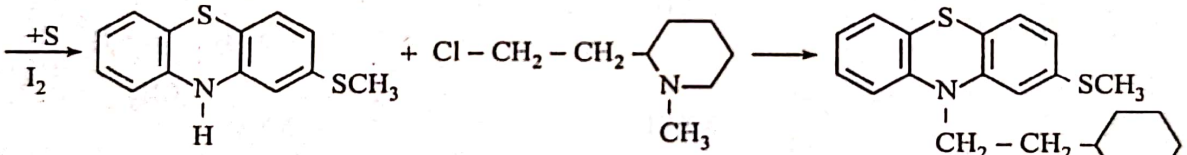


XXXII

Sinteză: condensarea o-clorobenzoatului de potasiu (XXXIII) cu m-metilmercaptoanilina (XXXIV) conduce la obținerea acidului N-(m-metilmercapto-fenil)-antranilic (XXXV) care prin decarboxilare se transformă în N-(m-metilmercapto-fenil)-anilina (XXXVI). Ciclizarea compusului (XXXVI) se realizează cu S și I_2 iar 2-metilmercapto-fenotiazina (XXXVII) obținută se condensează cu 2-(N-metil-piperidil-2')-1-cloroetan (XXXVIII) în prezența amidurii de sodiu [61]:



XXXIII XXXIV XXXV XXXVI



XXXVII XXXVIII XXXII

Neuroleptic cu spectru larg de acțiune utilizat ca antipsihotic în schizofrenie, manii, psihoze exo- și endogene, nevroze și psihopatii, în doze de 500-600 mg/zi, divizate în mai multe prize.

Potențează acțiunea analgezicelor, hipnoticelor, narcoticelor și antipireticelor.

Produse farmaceutice:

Mallorol;

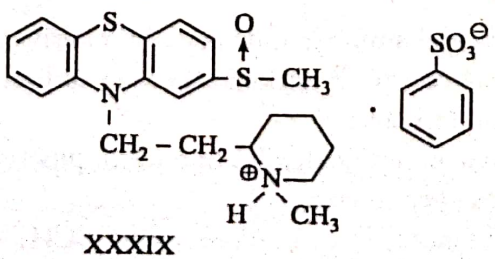
Meleril;

Novoridazine

*Tioridazin, drageuri, 5 mg; 50 mg (Sicomed, România).

4.1.2.2. Mesoridazine (DCI) (XXXIX)

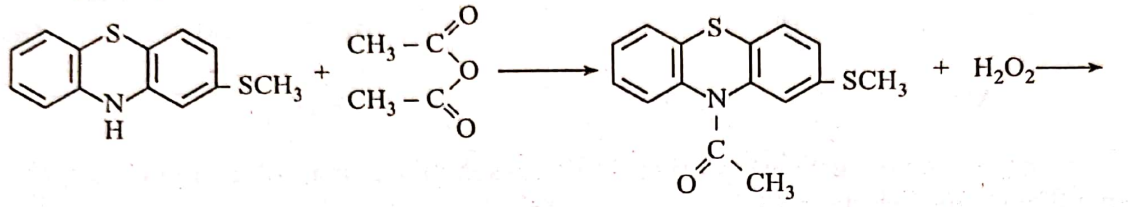
▶ **10-[2- (1-Metil-2-piperidil)etil]-2-(metilsulfinil)-fenotiazina benzensulfonat**



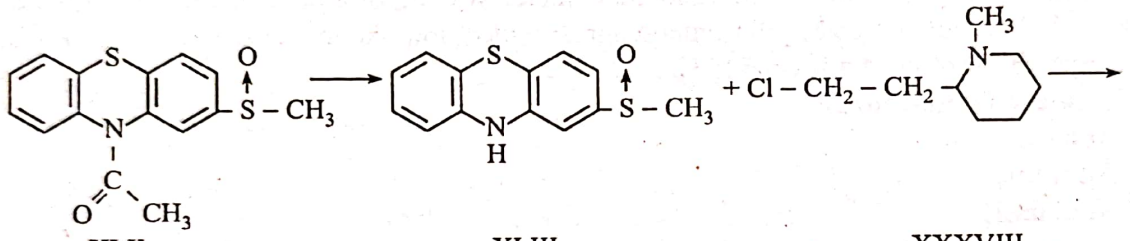
XXXIX

Scanned with OKEN Scanner

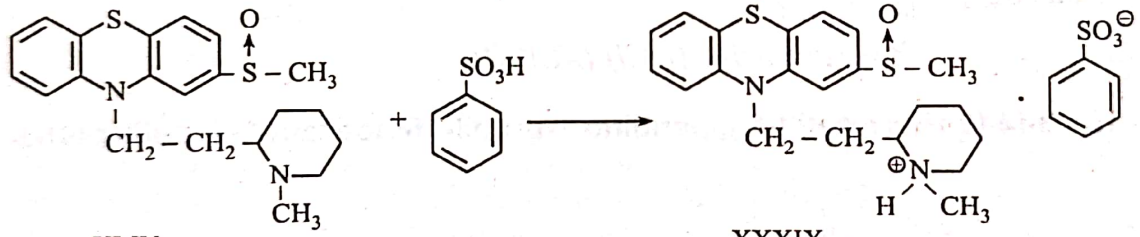
Sinteză: prin acțiunea anhidridei acetice (XL) asupra 2-metilmercaptofenotiazinei (XXXVII) se obține 2-metilmercapto-10-acetilfenotiazina (XLI), care la tratare cu H_2O_2 se transformă în 2-metilsulfinil-10-acetilfenotiazina (XLII). După îndepărtarea grupării acetil rezultă 2-metilsulfinilfenotiazina (XLIII) care se condensează cu 2-(N-metilpiperidil-2')-1-cloroetan (XXXVIII) formându-se 2-metilsulfinil-10-/2'-N-metilpiperidil-2")-etil-1'/-fenotiazina (XLIV). Prin tratarea (XLIV) cu acid benzensulfonic se obține (XXXIX) [60]:



XXXVII XL XLI



XLII XLIII XXXVIII



XLIV XXXIX

Pulbere albă sau galben deschis, solubilă în apă 1p:1p, în alcool 1p:1p, în cloroform 1p:3p, în eter 1p:6300p; este uşor solubilă în metanol. O soluție apoasă 1% proaspăt preparată are pH 4,2-5,7.

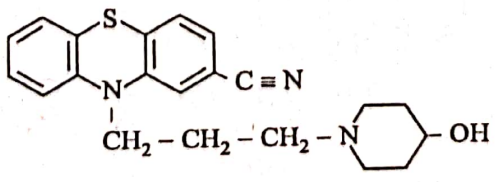
Se conservă ferit de lumină [43].

Este metabolitul sulfoxidat al tioridazinei utilizat în tratarea psihozelor majore, inclusiv a schizofreniei.

Produse farmaceutice:
Imagotan;
Mesoridazine;
Serentil.

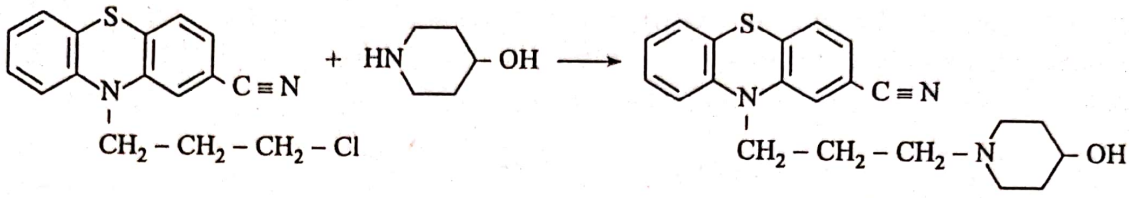
4.1.2.3. Periciazine (DCI) (XLV)

▶ **2-Ciano-10-/3'- (4"-hidroxipiperidino)-propil/-fenotiazina**



XLV

Sinteză: prin condensarea 2-ciano-10-(3'-cloropropil)-fenotiazinei (XLVI) cu 4-hidroxipiperidina (XLVII) în mediu de toluen şi în prezența carbonatului de potasiu [59]:



XLVI XLVII XLV

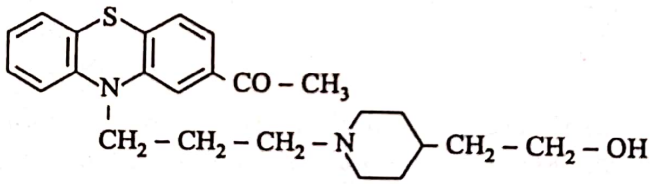
Substanță cristalină, galbenă, p.t. 116-117°C, insolubilă în apă, solubilă în etanol, cloroform, puțin solubilă în eter [58].

Se indică în psihopatii cu tulburări de caracter şi comportament. Dă bune rezultate în tratarea bolnavilor insociabili diminuând agresivitatea, impulsivitatea şi tendințele antisociale, ameliorând reinserția socială [43].

Produse farmaceutice:
Aolept;
Apamin;
Nemactil;
Neulactil;
Neuleptil.

4.1.2.4. Piperacetazine (DCI) (XLVIII)

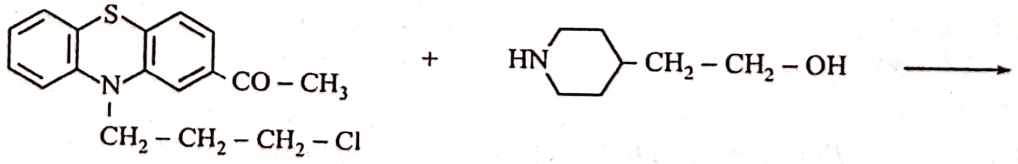
▶ **10-|3-(4-(2-Hidroxietil)-1-piperidino |-propil-|fenotiazin-2-il-metilcetona**



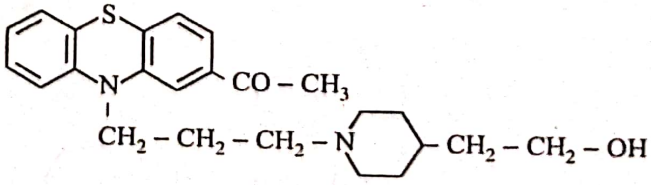
XLVIII

Introdus în terapeutică în 1970 în SUA sub numele de quide.

Sinteză: condensarea 2-acetil-10-(3-cloropropil)-fenotiazinei (XLIX) cu 4-piperidinoetanol (L) în prezența K_2CO_3 [85]:



XLIX L



XLVIII

Pulbere granulară, de culoare galbenă, practic insolubilă în apă, solubilă în alcool 1p:1p, în cloroform 1p:1;3p, în eter 1p: 1200 p şi în HCl dil. 1 p:25 p. Se conservă ferit de lumină [43].

Scanned with OKEN Scanner

Se administrează per os, în doze de 160 mg/zi, în tratarea unor psihoze.

Produse farmaceutice:

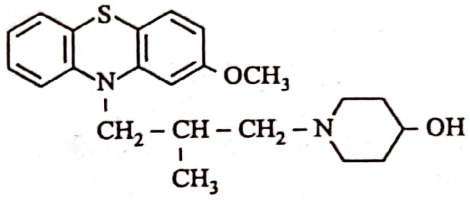
Actazine;

Psymod;

Quide.

4.1.2.5. Perimetazine (DCI) (LI)

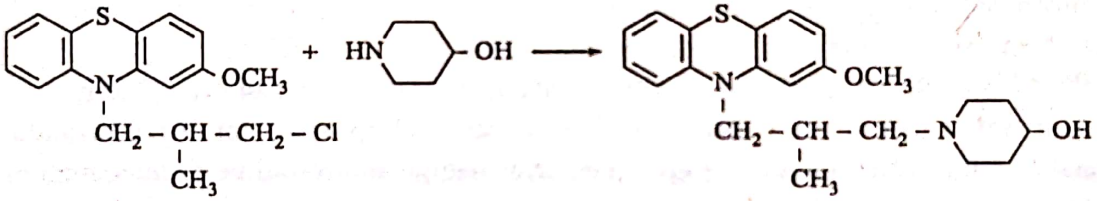
▶ **1-|-3-(2-Metoxifenotazin-10-il)-2-metilpropil|-4-piperidinol**



LI

Introdus în terapeutică în 1970, în Franța sub numele de leptryl.

Sinteză: condensarea 2-metoxi-10-(3-cloro-2-metilpropil)-fenotiazinei (LII) cu 4-hidroxipiperidina (LIII) în xilen [30]:



LII LIII LI

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină albă cu p.t. 137-138°C.

Se indică în psihozele delirante acute şi cronice, stări confuzionale, schizofrenie paranoidă, stări de agitaţie şi tulburări de comportament cu anxietate, în perioada postoperatorie şi preanestezie.

Produse farmaceutice:

Leptryl.

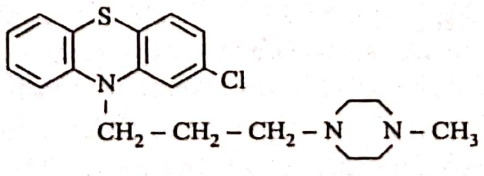
4.1.3. Derivaţi piperazinilalchilici al fenotiazinei

În cazul acestor derivaţi atomul de azot al catenei aminoalchilice face parte dintr-un ciclu piperazinic şi manifestă pronunţate însuşiri neuroleptice.

Prezenţa radicalului β-hidroxietil la cel de-al doilea atom de azot al nucleului piperazinic a permis obţinerea unor esteri cu însuşiri neuroleptice retardate.

4.1.3.1. Prochlorperazine (DCI) (FRX) (LIV)

▶ **2-Cloro-10-|-3-(4-metil-1-piperazinil|-fenotiazina**

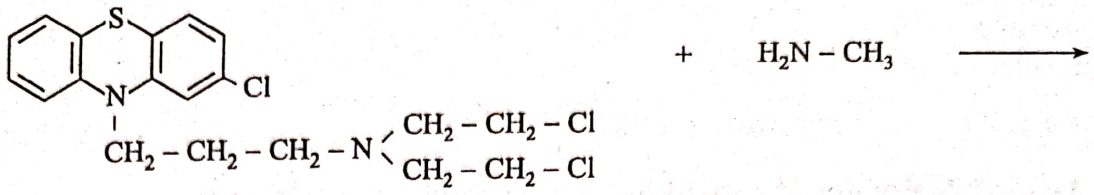


LIV

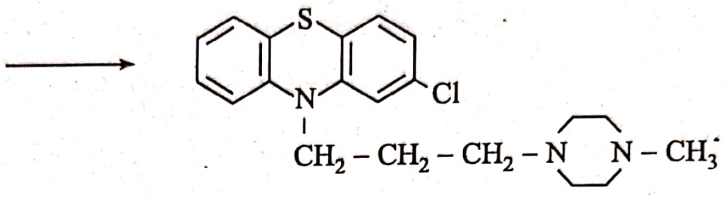
Introdus în terapeutică în 1956 în SUA sub numele de compazine [21].

Scanned with OKEN Scanner

Sinteză: reacționarea 2-cloro-10-|-3-(di-N-2-cloroetil)-aminopropil|-fenotiazinei (LV) cu monometilamina în soluție apoasă [28]:



LV



LIV

Sub formă de maleat se prezintă ca o pulbere cristalină albă sau alb gălbuie fără miros, cu gust amar, p.t. 198-205°C. Este practic insolubilă în apă, alcool, eter, greu solubilă în cloroform și foarte greu solubilă în benzen.

Se conservă în vase bine închise, ferit de lumină.

FR IX prevede doze maxime: pentru o dată 0,015 g iar pentru 24 ore 0,250 g.

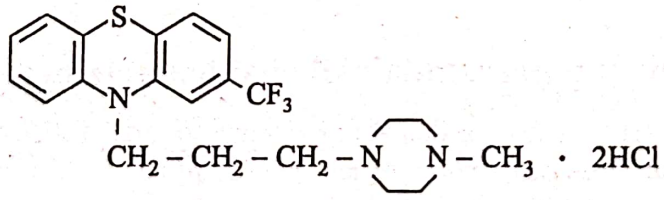
Activitatea neuroleptică este mai slabă decât a clorpromazinei [6] utilizându-se în special ca antiemetic în cazuri de grețuri de orice natură, sindromul vertiginos, migrene.

Produse farmaceutice:

***Emetiral,** drageuri 5 mg (Sicomed, Terapia, România); supozitoare 5 mg, 25 mg (SC Antibiotice Iași, România).

4.1.3.2. Trifluoperazine (DCI) (FRX) (LVI)

▶ 10-|3-(4-Metil-1-piperazinil)-propil|-2-(trifluorometil)-fenotiazina diclorhidrat

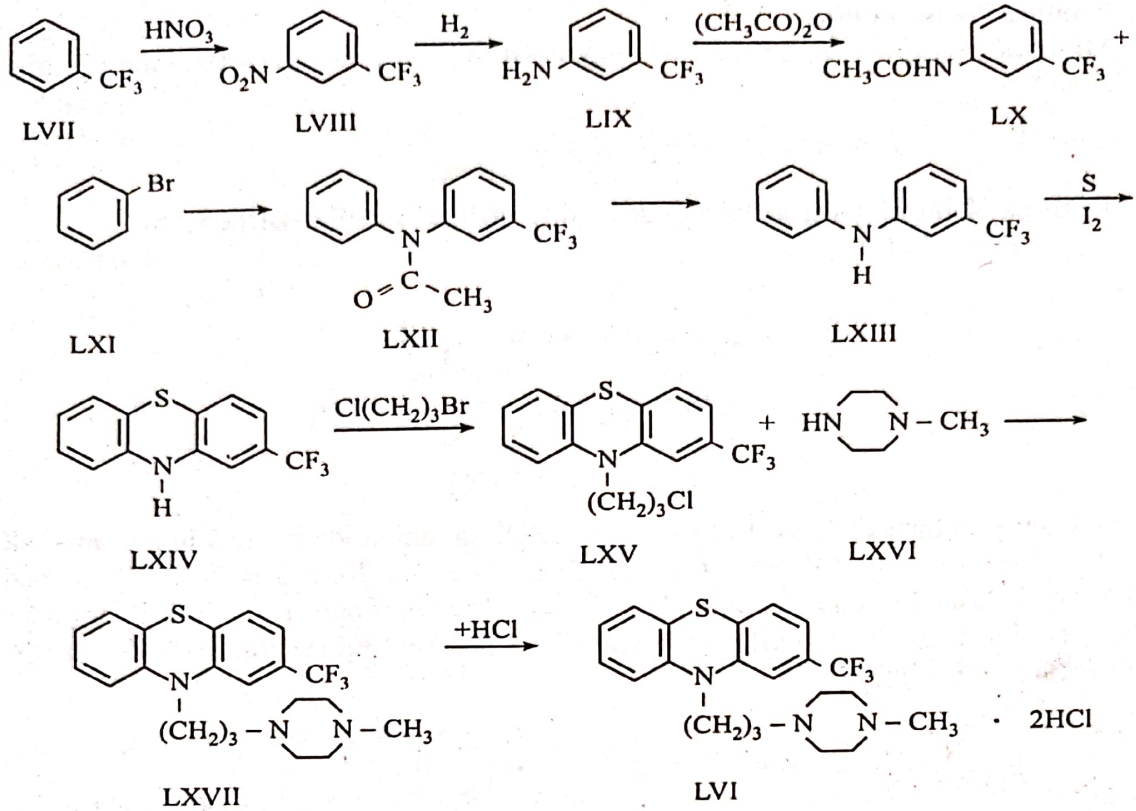


LVI

Introdus în terapeutică în 1958 în SUA sub numele de stelazine.

Trifluoperazina (LVI) se obține prin reacționarea 2-trifluorometil-10-(γ-cloropropil)-fenotiazinei (LXV) cu 1-metilpiperazina (LXVI) sau a 2-trifluorometilfenotiazinei cu 1-(γ-cloropropil)-4-metilpiperazina în mediu benzenic în prezența amidurii de sodiu [37,80, 84]. În ambele cazuri 2-trifluorometilfenotiazina (LXIV) este compusul de bază. Sinteza lui se realizează prin nitrarea triflorurii de benzil (LVII) la 3-nitrobenzotrifluorură (LVIII) care se reduce la 3-trifluorometil-anilina (LIX); prin acetilarea acesteia se obține 3-trifluorometilacetanilida (LX) care la tratare cu bromobenzen (LXI) formează 3-trifluorometildifenilacetilamina (LXII). 3-Trifluorometildifenilamina (LXIII) obținută prin hidroliza (LXII) se ciclizează la 2-trifluorometilfenotiazina (LXIV), prin fierbere în prezența sulfului și iodului [70,79]:

Scanned with OKEN Scanner



LVII LVIII LIX LX

LXI LXII LXIII

LXIV LXV LXVI

LXVII LVI

Pulbere cristalină albă sau cu tentă gablen-verzui, uşor solubilă în apă, solubilă în eter şi benzen, cu p.t. 232-233°C.

Se conservă în flacoane bine închise, ferit de lumină.

FR IX prevede doze maxime pentru o dată 0,005 g iar pentru 24 ore 0,030 g.

Însuşirile neroleptice şi antiemetice sunt mai pronunţate decât ale clorpromazinei şi proclorperazinei. Se utilizează în schizofrenie, psihoza maniacală depresivă, psihoze de involuţie, delirum tremens etc. [38].

Se administrează pe cale orală sub formă de drageuri, capsule gelatinoase sau parenteral (intramuscular).

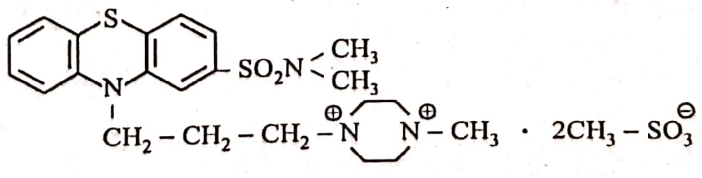
Produse farmaceutice:

Stelazine, fiole, comprimate sau capsule;

*__Trifluoperazin__ drageuri 5 mg; fiole 0,2%/1ml (Sicomed, România).

4.1.3.3. Thioproperazine (DCI) (LXVIII)

▶ N,N-Dimetil-10-|3'-(4''-metil-piperazinil-1'')-propil-1'|-fenotiazin-2-sulfonamida



LXVIII

În terapeutică se utilizează sub formă de bis-metansulfonat.

Se prezintă sub formă de substanţă cristalină albă cu reflexe gălbui, higroscopică, cu p.t. 224-228°C, solubilă în apă, puţin solubilă în etanol la rece, solubilă la încălzire [58].

Manifestă însuşiri neuroleptice şi antiemetice fiind utilizat în psihiatrie (schizofrenie acută şi cronică, psihoze etc.), ca tranchilizant în nevroze cu manifestări obsesivofobice şi anxietate, cazuri de vărsături incoercibile.

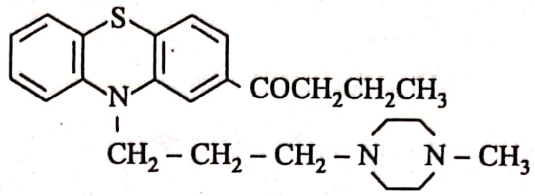
Scanned with OKEN Scanner

Produse farmaceutice:

Majeptil (Specia) - comprimate a 1 mg şi 10 mg, fiole (10 mg), flacoane cu soluție buvabilă 4 %.

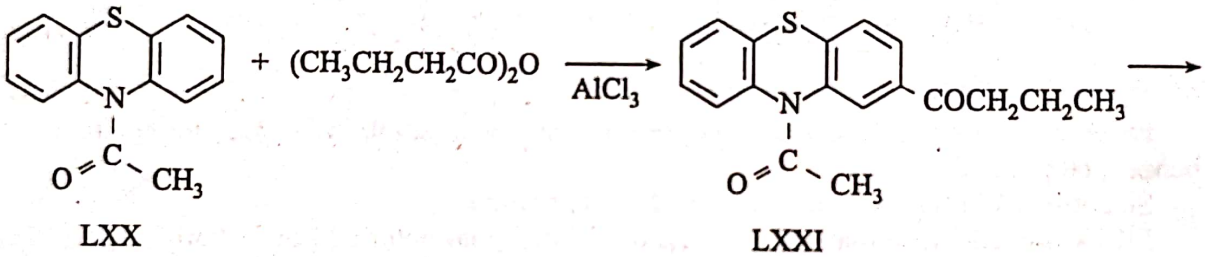
4.1.3.4. Butaperazine (DCI) (LXIX)

▶ **1-[10-[3-(4-Metil-1-piperazinil)-propil]-fenotiazin-2-il]-1-butanona**

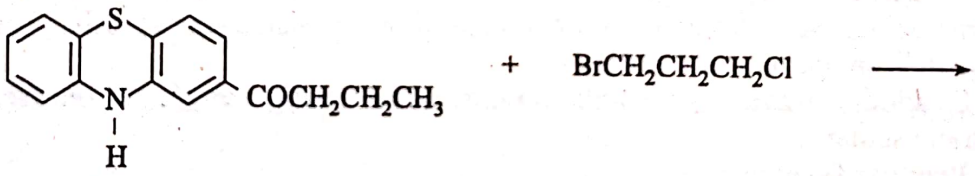


LXIX

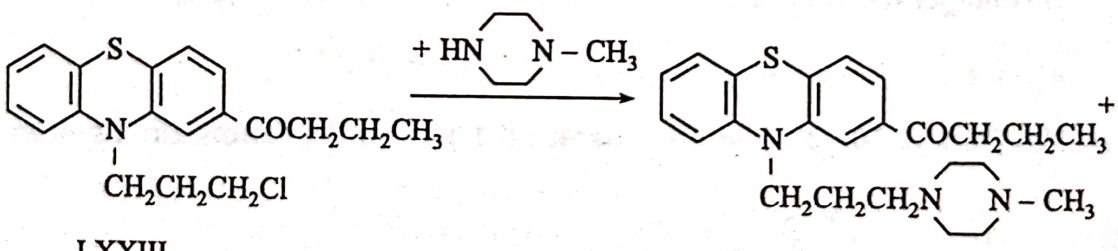
Sinteză: prin tratarea 10-acetilfenotiazinei (LXX) cu anhidridă butirică în prezența $AlCl_3$ rezultată 2-butiril-10-acetilfenotiazina (LXXI) care se hidrolizează la 2-butirilfenotiazină (LXXII); aceasta se condensează cu 1-bromo-3-cloropropan rezultând intermediarul (LXXIII). La tratarea (LXXIII) cu metilpiperazina se obține baza (LXIX) iar apoi dimaleatul (LXXIV) [28]:



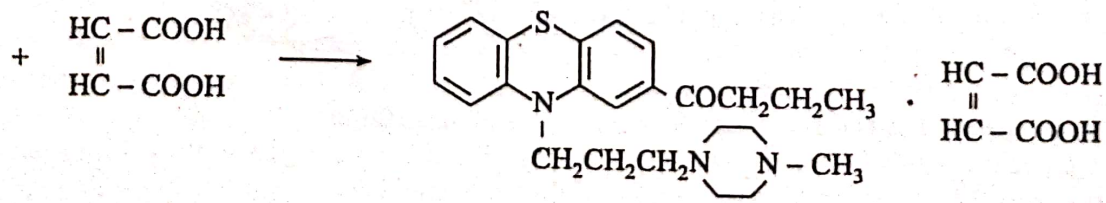
LXX LXXI



LXXII



LXXIII LXIX



LXXIV

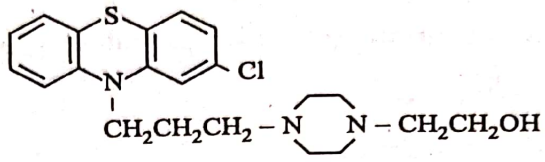
Se utilizează sub formă de dimaleat sau difosfat ca neuroleptic şi antiemetic, pe cale orală: comprimate şi drageuri în doze de 2-60 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Produse farmaceutice:
Butaperazina;
Megalectil;
Tyrulen.

4.1.3.5. Perphenazine (DCI) (LXXV)

▶ **2-Cloro-10-|3-|4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il|-propil|-fenotiazina**



LXXV

Perphenazina (LXXV) se poate sintetiza prin două metode:

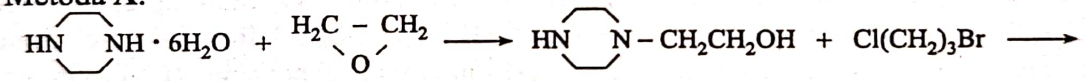
A: reacționarea 2-clorofenotiazinei (XIV) cu 1-(β-oxietil)-4-(γ-cloropropil)-piperazina (LXXVI) [45,62];

B: reacționarea 10-|γ-(N-piperazinil)-propil|-2-clorofenotiazinei (LXXVII) cu β-cloroetanolul (LXXVIII) [13,67].

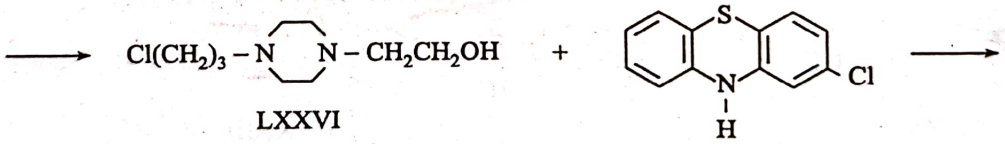
Sinteza intermediarului (LXXVII) se poate realiza prin acțiunea etilenoxidului asupra piperazinei când se obține alcoolul (L) care se tratează cu 1-cloro-3-bromopropan.

Compusul (LXXVII) rezultă prin reacționarea (LXXIX) cu piperazina în prezența iodurii de potasiu. La tratarea bazei (LXXV) cu HCl se formează clorhidratul (LXXX):

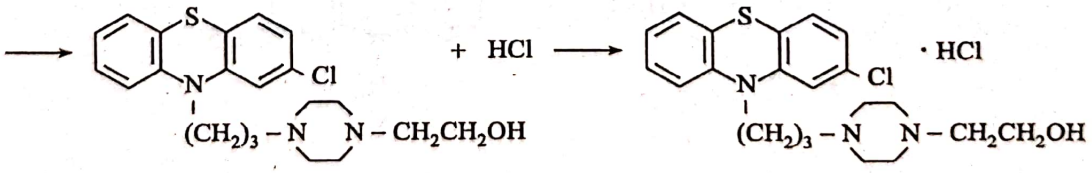
Metoda **A**:



L

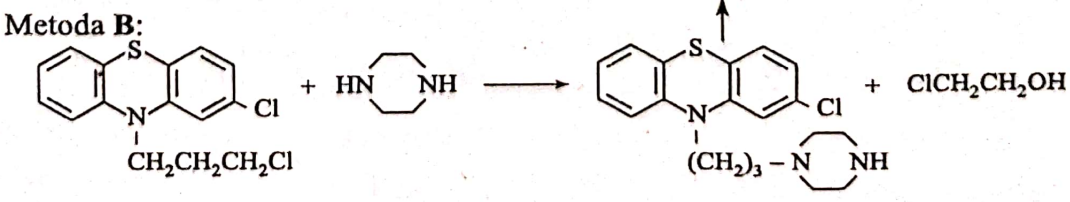


LXXVI XIV



LXXV LXXX

Metoda **B**:



LXXIX LXXVII LXXVIII

Pulbere cristalină de culoare albă, uşor solubilă în apă, greu solubilă în alcool şi acetonă, practic insolubilă în eter şi cloroform, higroscopică, cu p.t. 212-216°C [62].

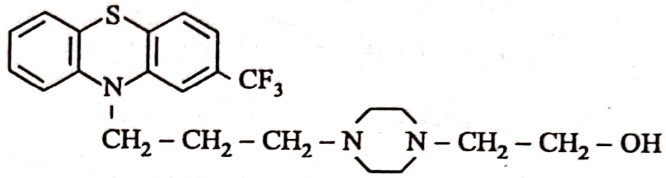
Scanned with OKEN Scanner

Este neuroleptic şi antiemetic superior clorpromazinei utilizat în stări nevrotice, psihoze şi vărsături incoercibile, pe cale orală sub formă de drageuri şi soluţie buvabilă sau parenteral (intramuscular, intravenos).

Produse farmaceutice:
Decentan;
Trilafon;
Triptafen-M.

4.1.3.6. *Fluphenazine (DCI) (LXXXI)*

▶ **4-|3-|-2-Trifluorometil)-fenotiazin-10-il|-propil-|1-piperazinetanol**

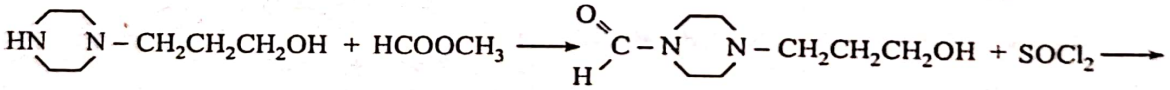


LXXXI

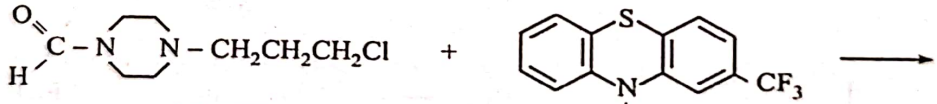
Introdus în terapeutică în SUA în 1959 sub numele de permitil.

Sinteză: prin reacţionarea 10-(3'-piperazinilopropil)-2-trifluorometilfenotiazinei (LXXXVI) cu β-bromoetilacetat în toluen în prezenţa K_2CO_3 se obţine 10-|3'-(N-acetoxietilpiperazinil)-propil|-2-trifluorometilfenotiazina (LXXXVII) care se hidrolizează cu HCl 1N la (LXXXI). Diclorhidratul (p.t. 224-226°C) se obţine prin tratarea (LXXXI) cu o soluţie alcoolică de acid clorhidric.

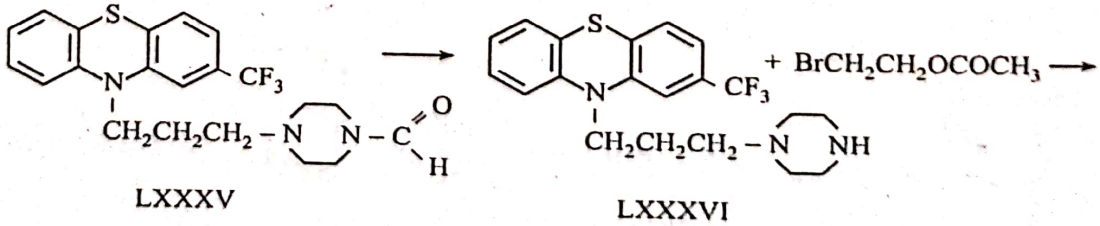
Pentru sinteza intermediarului (LXXXVI) se tratează 1-(3'-hidroxipropil)-piperazina (LXXXII) cu un exces de formiat de etil obţinându-se 1-formil-4-(3'-hidroxipropil)-piperazina (LXXXIII). Prin acţiunea $SOCl_2$ asupra (LXXXIII) se obţine 1-formil-4-(3'-cloropropil)-piperazina (LXXXIV) care se condensează cu 2-trifluorometil-fenotiazina (LXIV) în prezenţa amidurii de sodiu, formând 10-|3'-(N-formilpiperazinil)-propil|-2-trifluorometilfenotiazina (LXXXV) care prin fierbere în prezenţa NaOH se transformă în (LXXXVI) [76]:



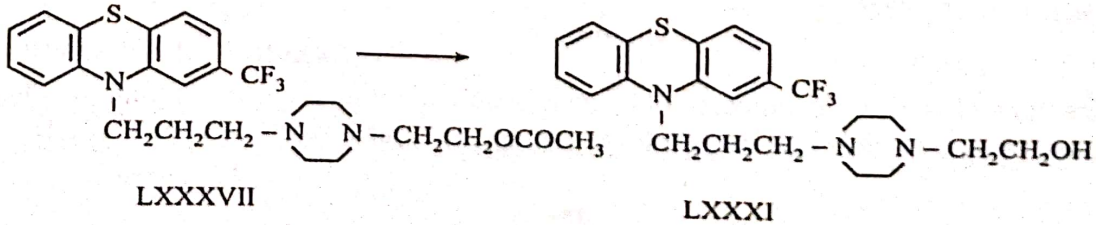
LXXXII LXXXIII



LXXXIV LXIV



LXXXV LXXXVI



LXXXVII LXXXI

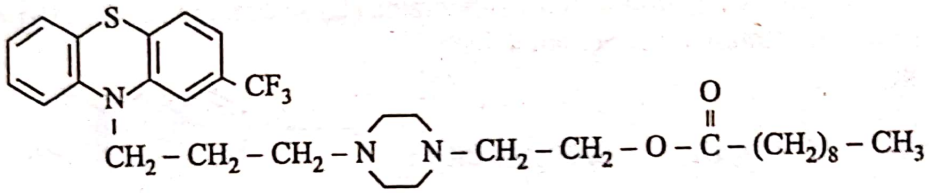
Se utilizează în schizofrenie, forma simplă, catatonică şi paranoidă, mania acută, agitaţia psihomotorie, stări depresive anxioase. Are un rol important în resocializarea schizofrenicilor [38].

Produse farmaceutice:

Dapotum, sol. buv., 4 mg/ml (Squibb, Germania);
Lyorodin, drageuri, 1 mg, 4 mg (DHW, Germania);
Moditen - comprimate conţinând 1 mg, 2,5 mg şi 5 mg clorhidrat de fluphenazină;
Permitil;
Siqualone.

4.1.3.7. Fluphenazina decanoat (LXXXVIII)

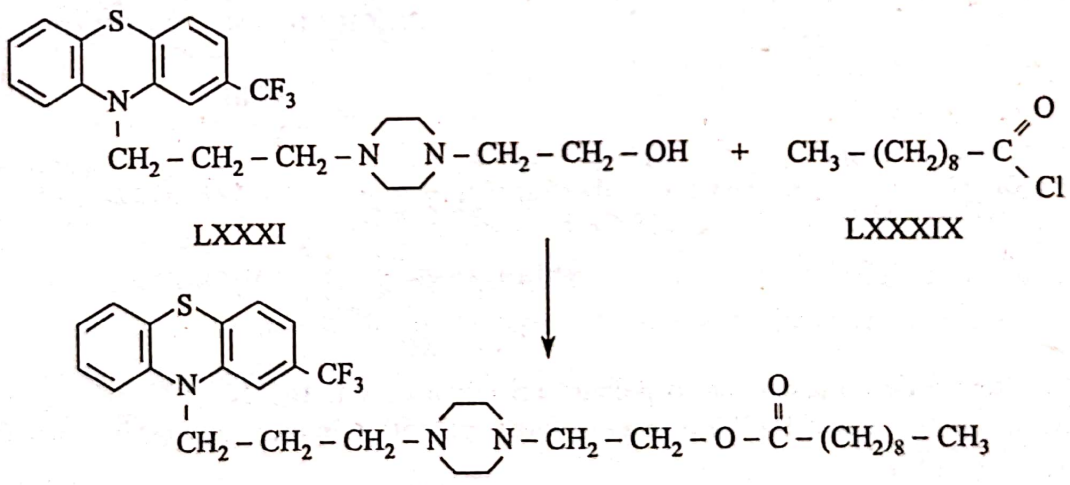
▶ **4-|3-|2-Trifluorometil)-fenotiazin-10-il|propil|-1-piperazin-etanoldecanoat**



LXXXVIII

Introdus în terapetutică în Anglia în 1969 sub numele de modecat.

Sinteză: prin reacţionarea 10-|3-(2-hidroxietil)-piperazinopropil|-2-trifluorometilfenotiazinei (LXXXI) cu clorura de decanoil (LXXXIX) în mediu de cloroform [81,82]:



LXXXI LXXXIX

LXXXVIII

Lichid vâscos de culoare galben deschis, practic insolubil în apă, miscibil cu alcool, cloroform şi eter, solubil în uleiuri.Se conservă ferit de lumină [43].

Aceleaşi utilizări ca fluphenazina, prezentând anvantajul unei acţiuni de lungă durată datorită esterificării grupării de alcool cu acidul decanoic.

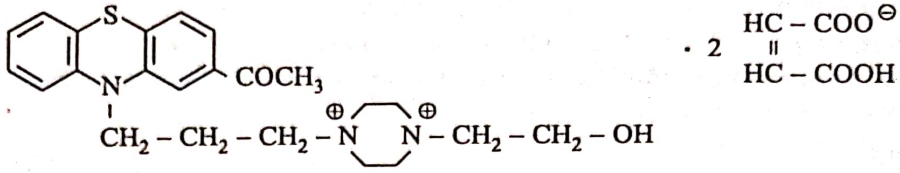
Produse farmaceutice:

Lyorodin depot, fiole, 25 mg (DHW, Germania);
Modecat;
Moditen Decanoat;
Siqualine.

Scanned with OKEN Scanner

4.1.3.8. *Acetophenazine (DCI) (XC)*

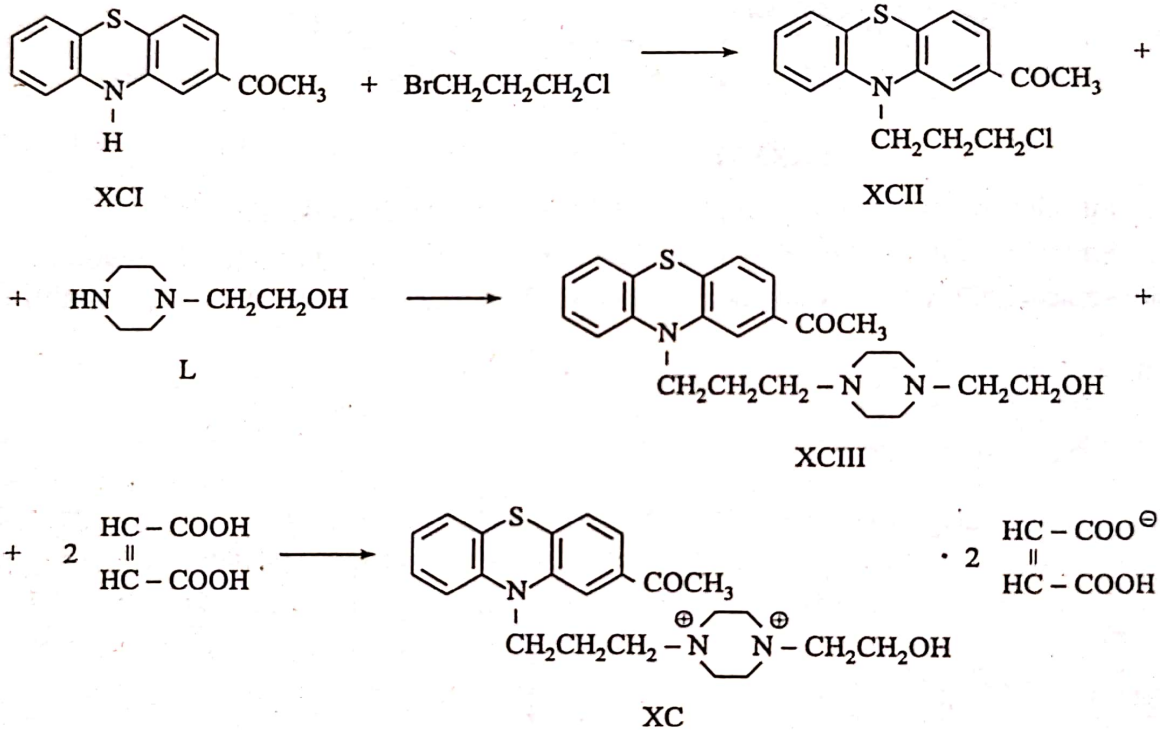
▶ **10-|3-|4-(2-Hidroxietil)-1-piperazinil|-propil|-fenotiazin-2-il-metilcetona maleat**



XC

Introdus în terapeutică în SUA în 1961 sub numele de tindal.

Sinteză: prin condesarea 2-acetil-fenotiazinei (XCI) cu 1-bromo-3-cloropropan, în prezența amidurii de sodiu se obține 10-(3-cloropropil)-2-acetilfenotiazina (XCII); prin reacționarea acesteia cu 1-(2-hidroxietil)-piperazina (L) se obține baza (XCIII) care se transformă în (XC) prin tratare cu acid maleic [68]:



XCI XCII

L XCIII

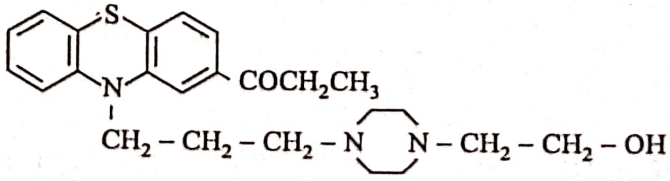
XC

Sub formă de dimaleat este o pulbere cristalină cu p.t. 167-168,5°C [89], de culoare galbenă, solubilă în apă 1p:370 p, în cloroform 1p:2850 p, în eter 1p:6000 p și propilenglicol 1p:11 [43,58].

Se utilizează în tratarea unor psihoze, inițial 20 mg de trei ori pe zi, putându-se ajunge la 40-120 mg pe zi. În cazurile severe de schizofrenie se pot administra 400-600 mg/zi.

4.1.3.9. *Carfenazine (DCI) (XCIV)*

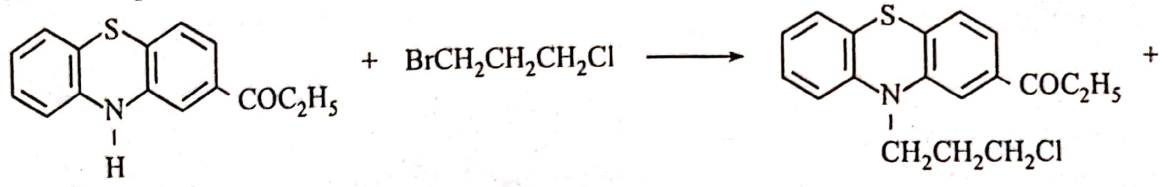
▶ **1-|10-|3-|4-(2-Hidroxietil)-1-piperazinil|propil|-fenotiazin-2-il|-1-propanona**



XCIV

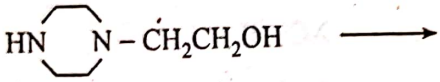
Introdus în terpaeutică în 1962 în SUA sub numele de proketazine maleat.

Sinteză: prin reacționarea 2-propionilfenotiazinei (XCV) cu 1-bromo-3-clorpropan se obține intermediarul (XCVI) care în urma condensării cu N-(β-hidroxietil)-piperazina (L) se transformă în baza (XCIV). Prin tratarea acesteia cu acid maleic se obține (XCVII) sub forma unei pulberi de culoare galbenă cu p.t. 175-177°C [68,74]:

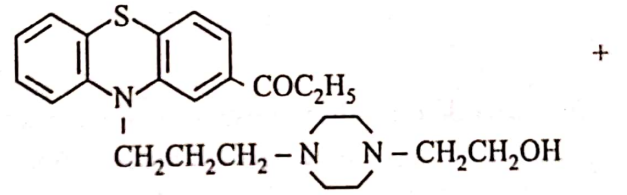


XCV

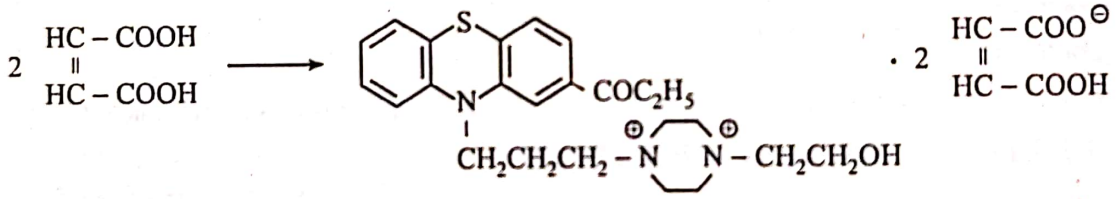
XCVI



L



XCIV



XCVII

Sub formă de maleat este o pulbere fină, galbenă, fără miros, practic insolubilă în cloroform şi eter. O suspensie în apă 1% prezintă pH 2,5-3,5. Se conservă ferit de lumină [43].

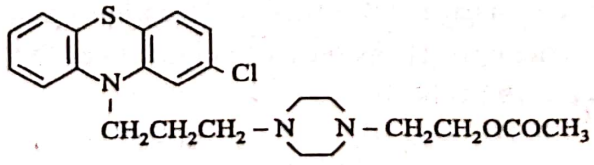
Se utilizează în tratarea unor psihoze, în doze uzuale de 25-50 mg de trei ori pe zi, putându-se ajunge la maximum 400 mg/zi, repartizate în mai multe prize.

Produse farmaceutice:

Proketazine.

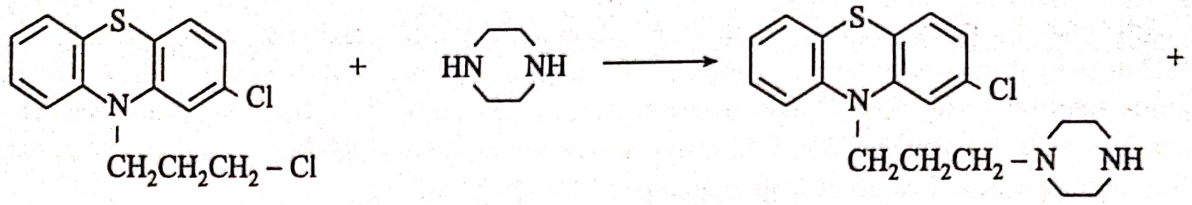
4.1.3.10. Thiopropazate (DCI) (XCVIII)

▶ 10-|3-|4-(2-Acetoxietil)-1-piperazinil|-propil|-2-clorofenotiazina

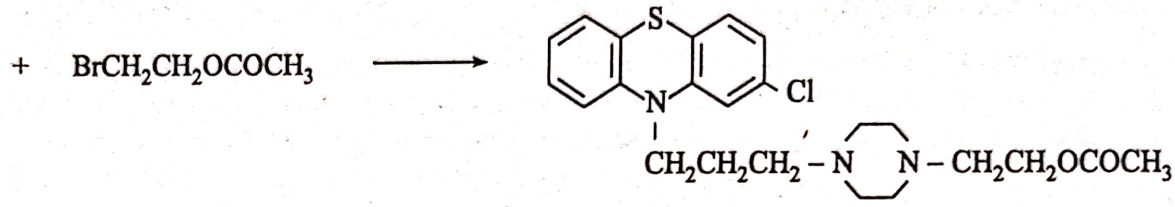


XCVIII

Sinteză: prin reacționarea 2-cloro-10-(γ-cloropropil)fenotiazinei (LXXIX) cu piperazina se obține intermediarul (LXXVII) care se transformă în (XCVIII) în urma tratării cu β-bromoetilacetat [1,12]:



LXXIX LXXVII



XCVIII

Sub formă de diclorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 230°C, solubilă în apă, alcool, foarte puțin solubilă în cloroform și insolubilă în eter.

Neuroleptic indicat în stări anxioase, psihoze, stări de agitație etc.

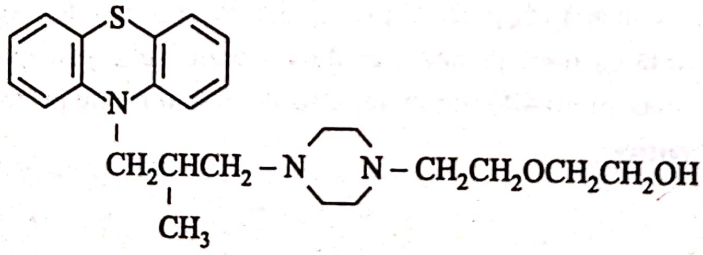
Produse farmaceutice:

Dartal;

Dartalan.

4.1.3.11. Dixyrazine (DCI) (XCIX)

▶ 10-|2-Metil-3-(4-hidroxietoxietil-1-piperazinil)-propil|-fenotiazina

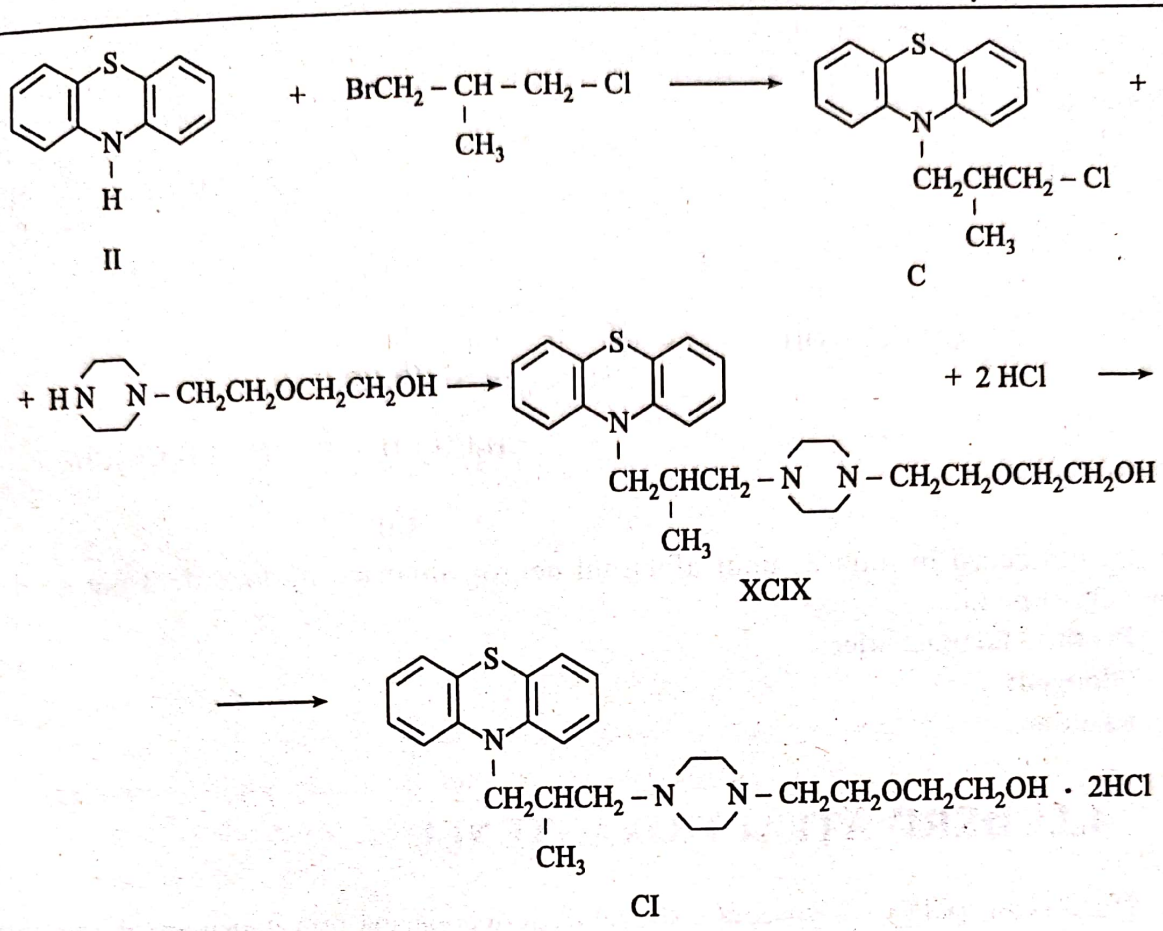


XCIX

Introdus în terapetutică în 1969 în Germania sub numele de esucos.

Sinteză: prin reacționarea fenotiazinei (II) cu 1-cloro-2-metil-3-bromopropan în prezența amidurii de sodiu se formează 10-(2-metil-3-cloropropil)-fenotiazina (C); la tratrarea acesteia cu 1-|2-(2-hidroxietoxi)etil|piperazina se obține baza (XCIX) care se transformă în diclorhidratul (CI) cu p.t. 192°C [49]:

Scanned with OKEN Scanner



II C XCIX CI

Utilizat sub formă de comprimate sau soluție buvabilă ca neuroleptic, anxiolitic și antihistaminic, în doze uzuale cuprinse între 12,5-75 mg/zi.

Produse farmaceutice:

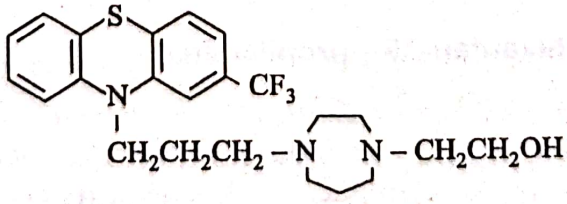
Esucos;

Roscal.

4.1.4. Derivați homopiperazinilalchilici ai fenotiazinei

4.1.4.1. *Homofenazine (DCI) (CII)*

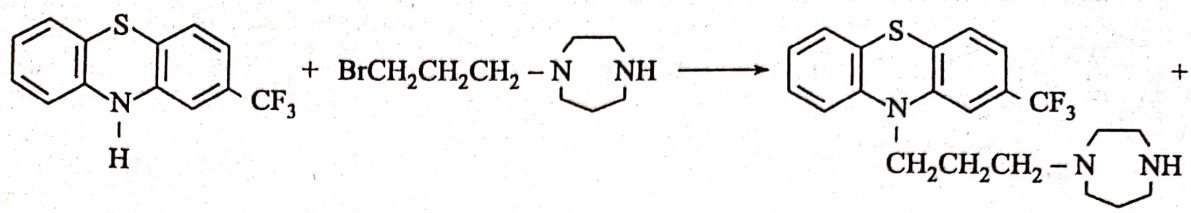
▶ **Hexahidro-4-|3-|2-trifluorometil-fenotizian-10-il|-propil|-1H-1,4-diazepin-1-etanol**



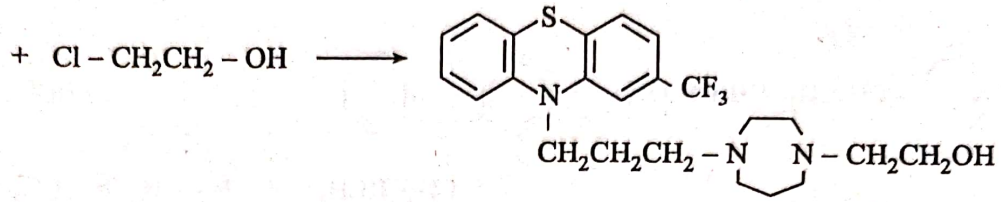
CII

Introdus în terapeutică în 1972 sub numele de pasaden, în Italia.

Sinteză: prin condensarea 2-trifluorometil-fenotiazinei (LXIV) cu 3-bromopropil-homopiperazina în prezența amidurii de sodiu se obține 2-trifluorometil-10-(3'-homopiperazino)-propil-fenotiazina (CIII) care la tratare cu 2-cloroetanol se transformă în (CII) [66]:



LXIV CIII



CII

Se utilizează în tratarea unor afecțiuni neuropsihiatrice în doze de 3 mg de două-trei ori pe zi.

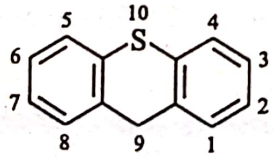
Produse farmaceutice:

Oldagen;

Pasaden.

4.2. DERIVAȚI AI TIOXANTENEI

Tioxantena (CIV) se deosebește structural de fenotiazină prin înlocuirea atomului de azot din poziția 10 cu o grupare metilen:



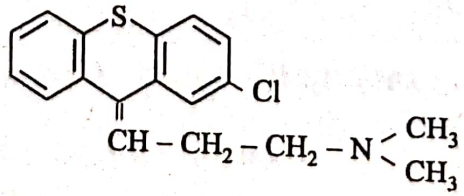
CIV

Derivații cu proprietăți neuroleptice sunt substituiți în pozițiile 2 și 9 cu radicali organici ce se regăsesc în general în structura chimică a nerolepticelor fenotiazinice.

Esențial pentru apariția însușirilor farmacologice în seria derivaților tioxantenei este prezența unei duble legături exociclice la atomul de carbon 9.

4.2.1. Chlorprothixene (DCI) (CV)

2-Cloro-N,N-dimetilxanten-Δ9,γ-propilamina



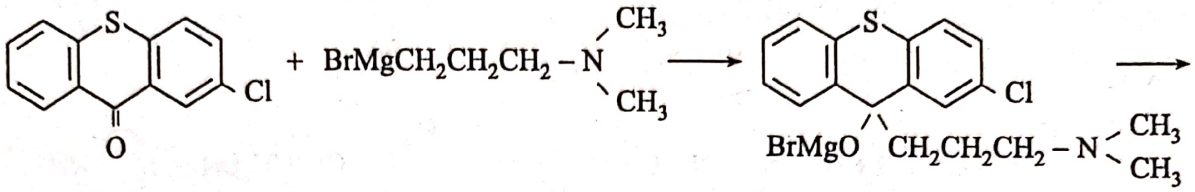
CV

Introdus în terapeutică în 1962 în SUA, sub numele de taractan.

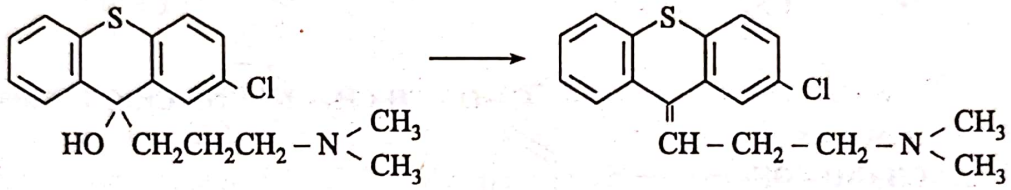
Sinteză: prin acțiunea bromurii de dimetilaminopropilmagneziu asupra 2-clorotiaxantonei (CVI) se obține intermediarul (CVII) care prin hidroliză se transformă în 2-cloro-10-(3-dimetilaminopropil)-10-hidroxitiaxantenă (CVIII). Prin deshidratarea compusului (CVIII)

Scanned with OKEN Scanner

se obține (CV) [63,71]. (CV) bază este un amestec racemic. Sub formă de clorhidrat al racemicului prezintă p.t. 189-190°C. Izomerul trans al bazei are p.t. 98°C iar clorhidratul corespunzător p.t. 225°C. Acesta este activ farmacologic.



CVI CVII



CVIII CV

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină alb-gălbuie cu p.t. 98°C, aproape insolubilă în apă, solubilă în eter, alcool, cloroform.

Se indică în tratamentul psihozelor însoțite de agitație psihomotorie, anxietate și agresivitate, schizofrenie, psihonevroze grave, tulburări de comportament, nevroze anxioase și depresive [90] . Mai poate fi utilizat ca antiemetic sau tranchilizant.

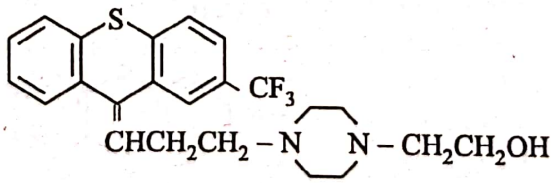
Produse farmaceutice:

Taractan;

Truxil.

4.2.2. Flupentixol (DCI) (CIX)

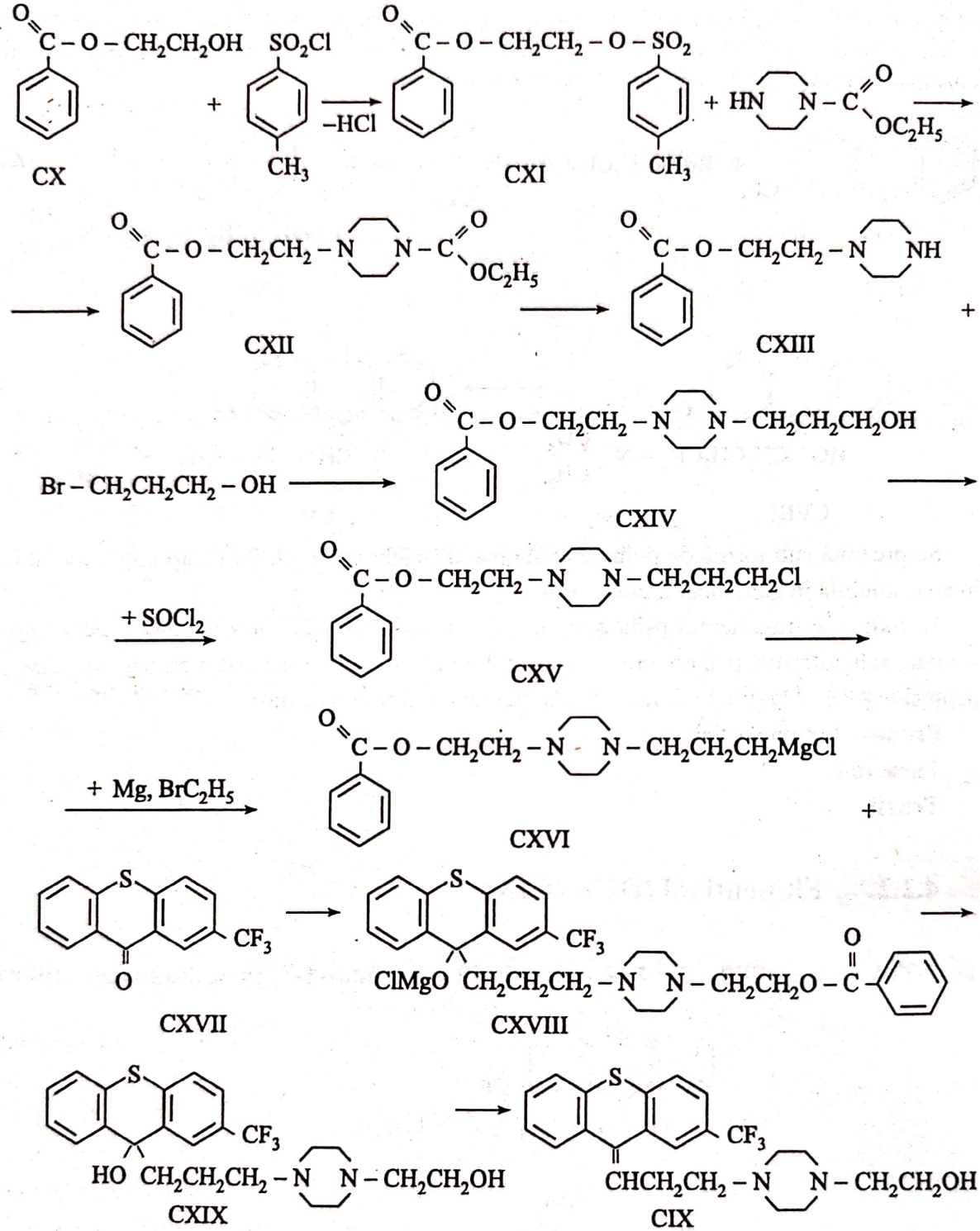
▶ **2-Trifluorometil-9-|3-|4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il|propiliden|tioxanten**



CIX

Introdus în terapeutică în Franța în 1971 sub numele de emergil.

Sinteză: prin reacționarea 2-benzoiloxietanolului (CX) cu p-toluensulfoclorura în prezența piridinei se formează benzoiloxietil-p-toluensulfonat (CXI) care la tratare cu N-etoxicarbonilpiperazina se transformă în 1-benzoiloxietil-4-etoxi-carbonilpiperazina (CXII) iar apoi se hidrolizează la compusul (CXIII) care se condensează cu 3-bromopropanol formând 1-benzoiloxietil-4-(3-hidroxipropil)-piperazina (CXIV). La tratarea acesteia cu $SOCl_2$ se obține 1-benzoiloxietil-4-(3-cloropropil)-piperazina (CXV) care în prezența magneziului și BrC_2H_5 se transformă în clorură de 3-(4-benzoiloxietil-1-piperazinil)-propilmagneziu (CXVI). Prin condensarea acesteia cu 2-trifluorometil-9-xantenona (CXVII) se formează intemediarul (CXVIII) care prin hidroliză și deshidratare se transformă în (CIX) [86]:



Se indică în schizofrenia acută şi cronică, stări paranoid-halucinatorii cronice, psihoze de involuție.

Produse farmaceutice:

Emergil;

Liplarol;

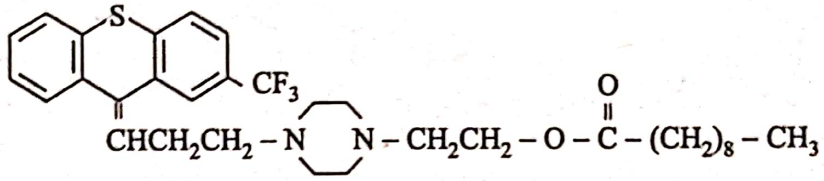
Metamin;

Siplarol.

Scanned with OKEN Scanner

4.2.3. Flupentixoldecanoat (CXX)

▶ **Decanoat de 2-trifluorometil-9-|3-|4-(2-hidroxetil)piperazin-1-il|propiliden|tioxanten**



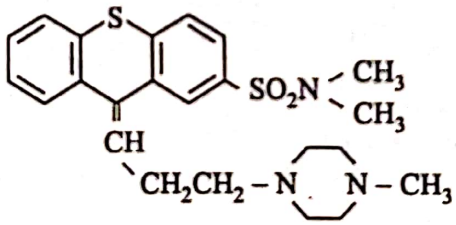
CXX

Se deosebeşte de flupentixol prin aceea că gruparea hidroxil este esterificată cu acidul decanoic. Această modificare chimică conduce la creşterea duratei de acţiune, astfel că produsul se poate administra în doze de 20-40 mg la un interval de 14-21 zile [14].

Are aceleaşi utilizări ca flupentixol.

4.2.4. Tiotixene (DCI) (CXXI)

▶ **N,N-Dimetil-9-|3-(4-metil-1-piperazinil)propiliden|-tioxanten-2-sulfonamida**

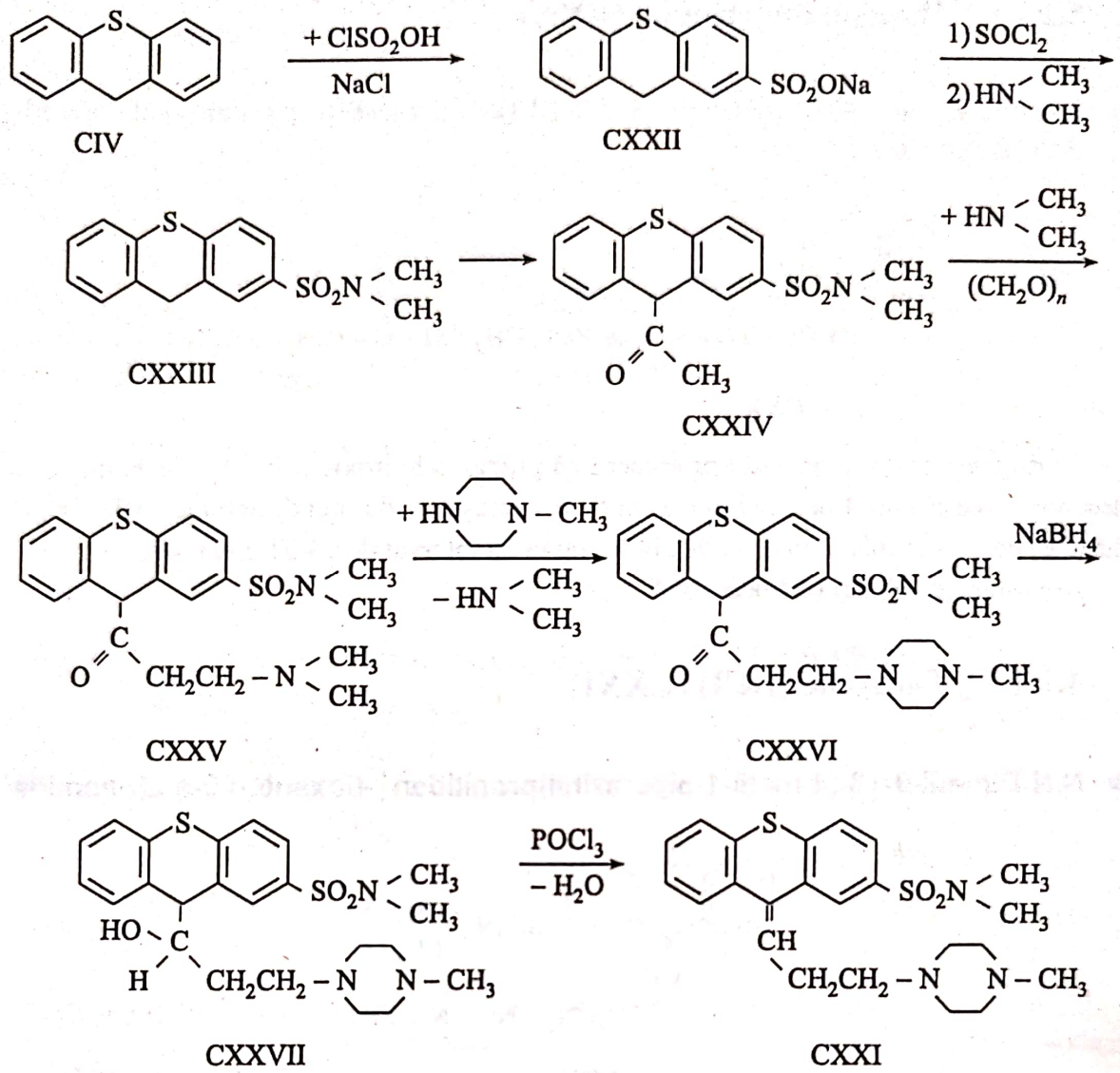


CXXI

Introdus în terapeutică în 1967 în SUA sub numele de navane.

Sinteză: prin acţiunea acidului clorosulfonic asupra tioxantenei (CIV) se obţine acidul tioxanten-2-sulfonic care se transformă în sarea de sodiu(CXXII); la tratarea acesteia cu $SOCl_2$ iar apoi cu dimetilamina se obţine 2-dimetilsulfamiltioxantena (CXXIII) care se acetilează la compusul (CXXIV). Printr-o reacţie Mannich dintre (CXXIV), dimetilamină, paraformaldehidă în prezenţa HCl se obţine 9-(3-dimetilaminopropinoil)-2-dimetilsulfamiltioxantena (CXXV) care se tratează cu 1-metil-piparazină formându-se 9-|3-(4-metil-1-piperazinil)-propionil|-2-dimetisulfamiltio-xantena (CXXVI). Prin reducerea acesteia cu borohidrură de sodiu se obţine 9-|3-(4-metil-1-piperazinil)1-hidroxipropil|-2-dimetilsulfamiltioxantena (CXXVII) care în prezenţa $POCl_3$ se deshidratează la compusul (CXXI) [3]:

Scanned with OKEN Scanner



CIV CXXII CXXIII CXXIV CXXV CXXVI CXXVII CXXI

Izomerul "cis" se prezintă sub formă de cristale cu p.t. 147,5-149°C iar spectrul UV (metanol) are următoarele maxime de absorbție: 228,260,310 nm (log ξ 4,6 4,3 3,9). Din punct de vedere farmacologic este cel mai activ dintre izomeri.

Izomerul "trans" prezintă p.t. 123-124,5°C iar spectrul UV (metanol) are următoarele maxime de absorbție: 229,252,301 nm (log ξ 4,5 4,2 3,9).

Amestecul de izomeri "cis-trans" se prezintă sub formă de cristale cu p.t. 114-118°C. Dimaleatul corespunzător are p.t. 158-160,5°C iar dioxalatul p.t. 229°C [89].

Tiotixen este o pulbere cristalină, practic insolubilă în apă, solubilă în alcool absolut 1 p:110 p, în cloroform 1 p:2 p, în eter 1p: 120 p. Se conservă ferit de lumină [43].

Sub formă de diclorhidrat este o pulbere cristalină, solubilă în apă 1p:8 p, alcool absolut 1p:270 p, cloroform 1p:280p, practic insolubilă în acetonă și eter.

Se indică în special în schizofrenie, psihoza senilă, psihoze alcoolice, psihonevroze cu anxietate, agitație, depresiune, reacții histeriforme etc. [38].

Produse farmaceutice:

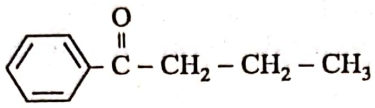
Navane;

Orbinamon.

Scanned with OKEN Scanner

4.3. DERIVAȚI AI BUTIROFENONEI

Butirofenona (CXXVIII) este derivatul acidului butiric în care gruparea -OH este înlocuită cu radicalul fenil:



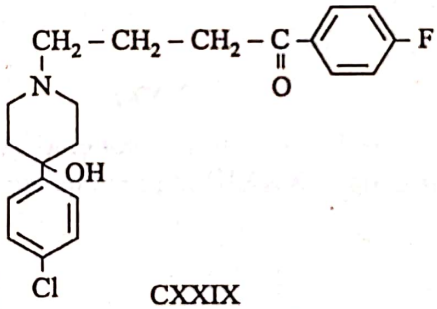
CXXVIII

Modificări chimice aduse în structura butirofenonei prin introducerea acesteia la atomul de azot al nucleului piperidinic sau al altor heterociclii cu structura apropiată, concomitent cu introducerea unui atom de fluor în poziția para a nucleului fenil, a condus la obținerea unor neuroleptice cu înaltă activitate cunoscute sub numele de butirofenone.

Fluorobutirofenonele au fost obținute în urma încercărilor de sintetizare a unor substanțe cu însuşiri analgezice. Primul compus din acestă serie a fost introdus în terapetutica din SUA în 1967 sub numele de haloperidol.

4.3.1. Haloperidol (DCI) (CXXIX)

▶ **|4-(p-Clorofenil)-hidroxi-piperidil-1|-p-fluoro-butirofenona**



CXXIX

Sub formă de clorhidrat este o substanță cristalină cu p.t. 226-227°C solubilă în apă în proporție de 0,3 %.

Este unul din cele mai active neuroleptice cunoscute. Manifestă acțiune sedativă, potențează acțiunea narcoticelor, analgezicelor şi hipnoticelor [21].

Se indică în schizofrenie, stări maniacale, halucinații, tulburări de adaptare socială şi tulburări de dispoziție din nevroze şi stări psihice [15].

Se administrează per os în doze zilnice de 1-15 mg.

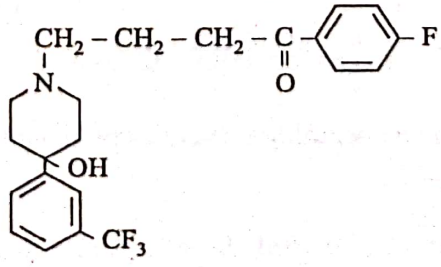
Produse farmaceutice:

*Haldol, compr., 0,5 mg; sol. inj. 2 mg/ml; 5 mg/ml; 50 mg/ml (Janssen, Belgia);

*Haloperidol, fiole 5mg/ml (Lab. Renaudin, Franța).

4.3.2. Trifluperidol (DCI) (CXXX)

▶ **4-|4-(m-Trifluorometilfenil)-4-hidroxipiperidino|-4'-fluorobutirofenona**



CXXX

Scanned with OKEN Scanner

Ca structură chimică se aseamănă cu haloperidolul de care se deosebeşte prin prezenţa pe nucleul fenil a unei grupări $-CF_3$ în poziţia meta.

Manifestă o activitate neuroleptică puternică. Potenţează acţiunea hipnoticelor, narcoticelor şi analgezicelor. Este antiemetic şi anticonvulsivant. Se utilizează în schizofrenie. Poate fi folosit şi ca antiemetic [21].

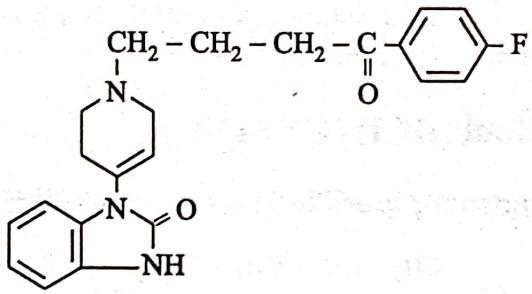
Se administrează per os sub formă de picături sau parenteral (i.m.).

Produse farmaceutice:

Psicoperidol (Italia).

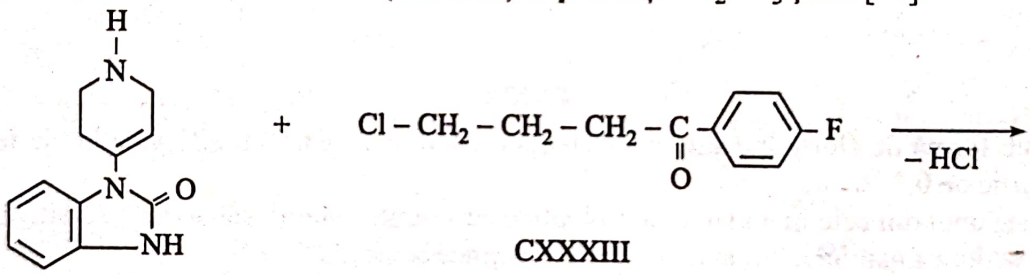
4.3.3. Droperidol (DCI) (CXXXI)

▶ **1-|1-|3-(p-Fluorobenzoil)propil|-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil|-2-benzimidazolinona**



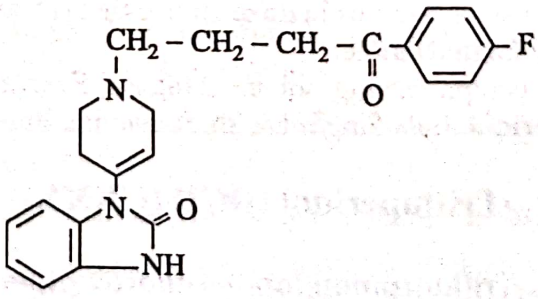
CXXXI

Sinteză: condensarea γ-cloro-4-fluorobutirofenonei (CXXXIII) cu 1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-2-benzimidazolinona (CXXXII) în prezenţa Na_2CO_3 şi KI [31]:



CXXXII

CXXXIII



CXXXI

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină de culoare crem-gălbui, insolubilă în apă, puţin solubilă în alcool.

Se foloseşte în special în anesteziologie (neuroleptanalgezie) în asociere cu analgezicul fentanil sau cu alte analgezice [21].

Produse farmaceutice:

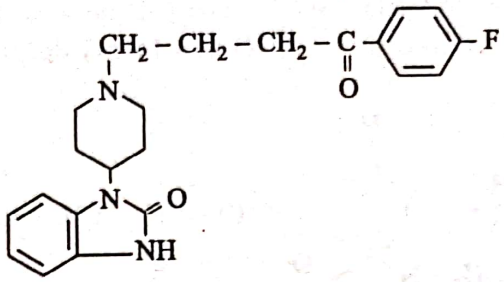
Dehydrobenzperidol, fiole 2,5 mg/ml (Janssen, Belgia);

Droleptan (Janssen, Anglia), comprimate conţinând 10 mg droperidol.

Scanned with OKEN Scanner

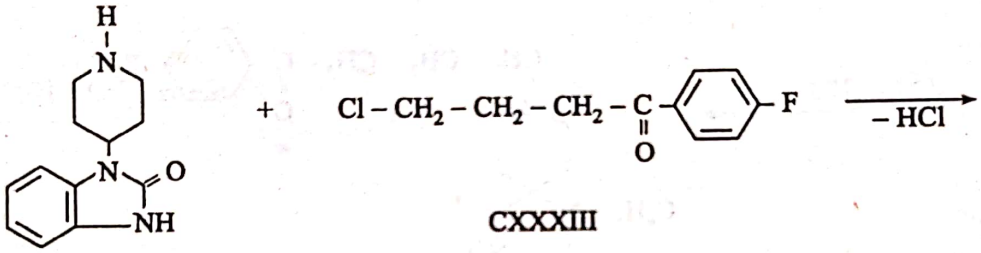
4.3.4. Benperidol (DCI) (CXXXIV)

▶ **1-|1-|3-(p-Fluorobenzoil)propil|-4-piperidil|-2-benzimidazolinona**



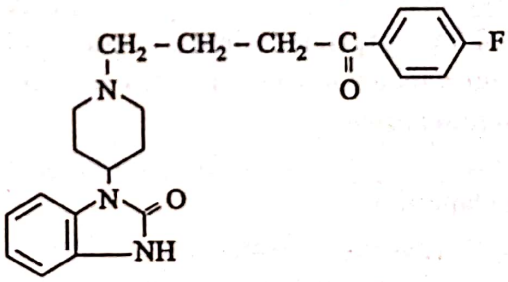
CXXXIV

Sinteză: condensarea γ-cloro-4-fluorobutirofenonei (CXXXIII) cu 1-(4-piperidil)-2-benzimidazolinona (CXXXV) în prezența carbonatului de sodiu [87]:



CXXXV

CXXXIII



CXXXIV

Butirofenonă cu proprietăți similare haloperidolului utilizată în doze de 0,25 până la 1,5 mg/zi [21].

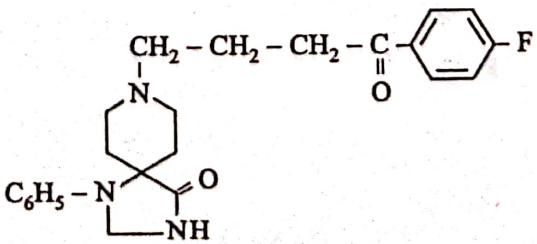
Produse farmaceutice:

Anquil (Janssen, Anglia), comprimate conținând 0,25 mg benperidol;

Concilium.

4.3.5. Spiperone (DCI) (CXXXVI)

▶ **8-|3-(p-Flurobenzoil)propil|-1-fenil-1,3,8-triazaspiro|4,5|-decan-4-ona**

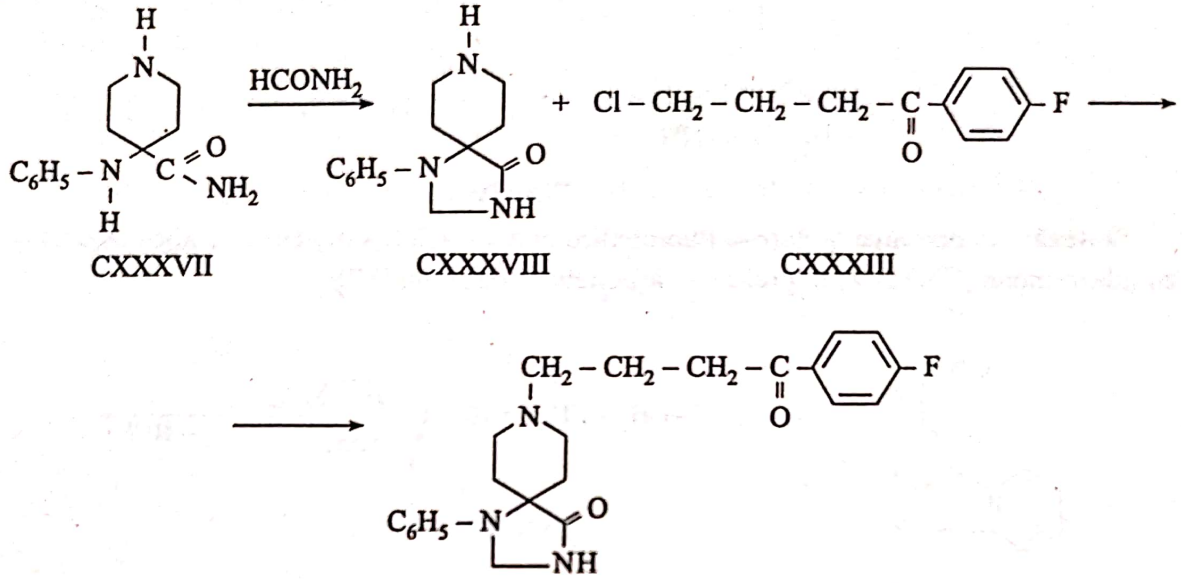


CXXXVI

Scanned with OKEN Scanner

Introdus în terapeutică în 1969 în Japonia sub numele de spiropitan.

Sinteză: prin condensarea 4-carbamoil-4-N-anilino-piperidinei (CXXXVII) cu formamida se obține 1-oxo-4-fenil-2,4,8-triazaspiro-(4,5)-decan (CXXXVIII). Prin reacționarea compusului (CXXXVIII) cu 4-cloro-p-fluoro-butirofenona (CXXXIII) în prezența Na_2CO_3 și KI se obține (CXXXVI) sub formă de pulbere amorfă cenușie cu p.t. 190-193,6°C [32,34]:



CXXXVII CXXXVIII CXXXIII

CXXXVI

Butirofenonă cu proprietăți similare haloperidolului, utilizată în doze cuprinse între 0,5 și 4,5 mg/zi recomandată în tratarea schizofreniei.

Produse farmaceutice:

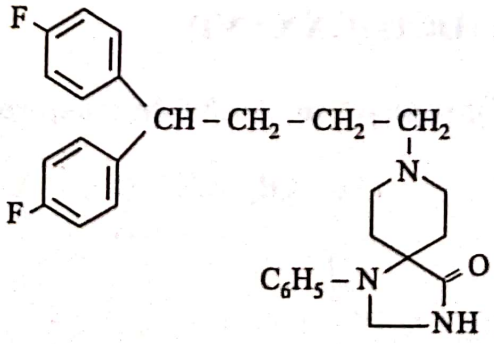
Spiroperidol;

Spiropitan (Japonia).

4.4. DERIVAȚI AI DIFENILBUTILPIPERIDINEI

4.4.1. Fluspirilene (DCI) (CXXXIX)

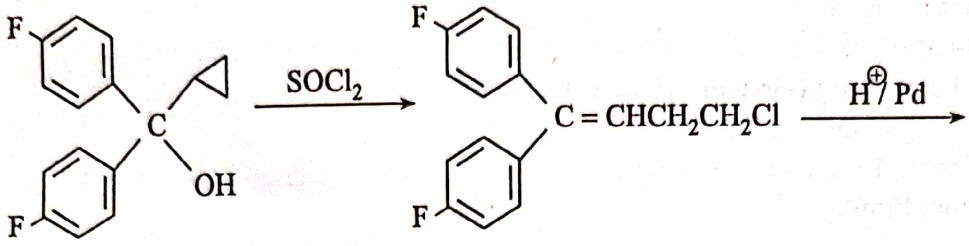
▶ **8-|4,4-Bis(p-fluorofenil)butil|-1-fenil-1,3,8-triazaspiro|4,5|decan-4-ona**



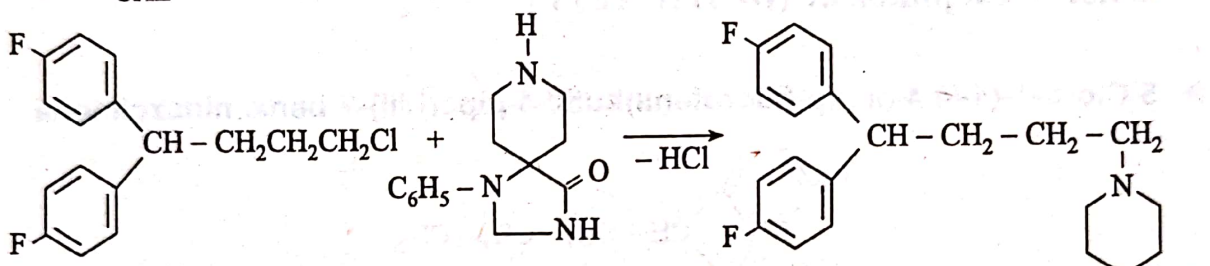
CXXXIX

Introdus în terapeutică în 1972 în Germania sub numele de imap.

Sinteză: prin acțiunea clorurii de tionil asupra ciclopropil-di-(4-fluorofenil)-carbinolului (CXL) se obține 4-cloro-1,1-di-(4-fluorofenil)-1-butena (CXLI) care se hidrogenează apoi în prezența Pd la 1-cloro-4,4-di-(4-fluorofenil)-butan (CXLII). În prezența Na_2CO_3 și KI se condensează cu 1-fenil-4-oxo-1,3,8-triazaspiro(4,5)-decan (CXXXVIII) rezultând (CXXXIX) cu p.t. 187,5-190°C [35]:



CXL CXLI



CXLII CXXXVIII CXXXIX

Pulbere microcristalină, insolubilă în apă. Se condiționează sub formă de suspensie în apă, cu un conținut de 0,002 g substanță la 1 ml.

Neuroleptic activ cu pronunțate efecte antipsihotice. Ca spectru al acțiunii farmacologice se apropie de haloperidol. Dă bune rezultate în halucinați, delir, autism, tulburări de gândire [21].

Principala caracteristică a produsului o constituie acțiunea de lungă durată; după o singură administrare intramuscular sub formă de suspensie, efectul se menține timp de o săptămână [15].

Produse farmaceutice:

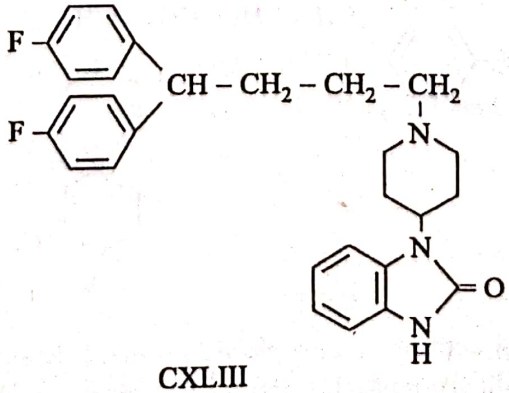
Imap, fiole 4 mg (2 ml) (Gedeon Richter, Ungaria);

Imap, fiole 2 mg/2 ml (Janssen, Belgia);

Redeptin (Smith Kline and French, Anglia).

4.4.2. Pimozide (DCI) (CXLIII)

▶ **1-{1-[4,4-Bis-(p-fluorofenil)-butil]-4-piperidil}-benzimidazolinona**



CXLIII

Substanță cristalină insolubilă în apă. Ca spectru al acțiunii farmacologice se apropie de haloperidol și fluspirilen. Manifestă acțiune antipsihotică [21].

Administrat pe cale orală, efectul terapeutic se instalează rapid, maximum fiind realizat după 2 ore, durează aproximativ 6 ore și dispare după 24 ore.

Se administrează per os 1-2 mg într-o singură doză zilnică, doza de întreținerea fiind de 2-6 mg/zi într-o priză zilnică.

Produse farmaceutice:

Orap, compr. 1 mg, 4 mg (Gedeon Richter, Ungaria);

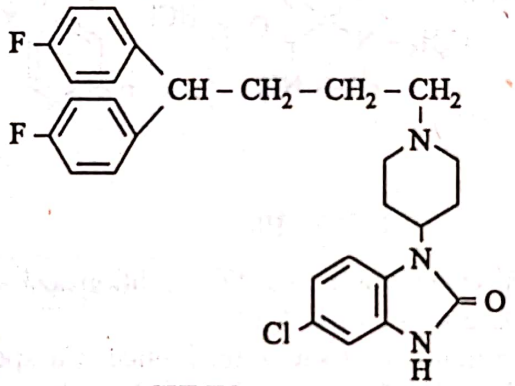
Orap, compr. 1 mg (Janssen, Belgia);

Orap forte, compr. 4 mg (Janssen, Belgia);

Opiran (Cassene, Franța).

4.4.3. Clopimozide (DCI) (CXLIV)

▶ **5-Cloro-1-{4-/4,4-bis-(p-fluorofenil)butil/-4-piperidil}-2-benzimidazolinona**



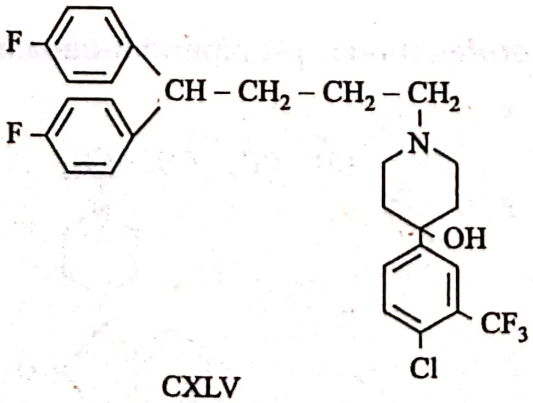
CXLIV

Pulbere cristalină cu p.t. 185-190°C, insolubilă în apă [23, 36].

Neuroleptic cu acțiune de lungă durată, asemănător din punct de vedere structural pimozidei [23, 36].

4.4.4. Penfluridol (DCI) (CXLV)

▶ **1-|4,4-Bis-(p-fluorofenil)-butil|-4-|4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil|-4-piperidinol**



CXLV

Ca structură chimică și acțiune se apropie de pimozid. Manifestă acțiune neuroleptică prelungită datorită metabolizării lente. De aceea este denumit și "psihotrop săptămânal". Se

administrează per os 20-60 mg în doză unică pe săptămână, ca antipsihotic, antihalucinator şi antidelirant.

Produse farmaceutice:

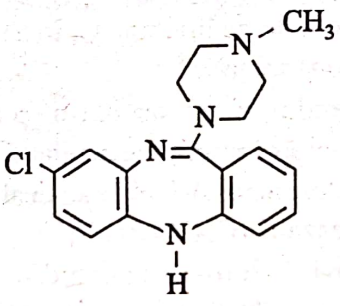
Cyperon (Esteve, Spania);

Semap, compr. 20 mg (Gedeon Richter, Ungaria).

4.5. DERIVAȚI AI DIBENZODIAZEPINEI

4.5.1. Clozapine (DCI) (CXLVI)

▶ **8-Cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5H-dibenzo | b,e | - | 1,4 | -diazepina**

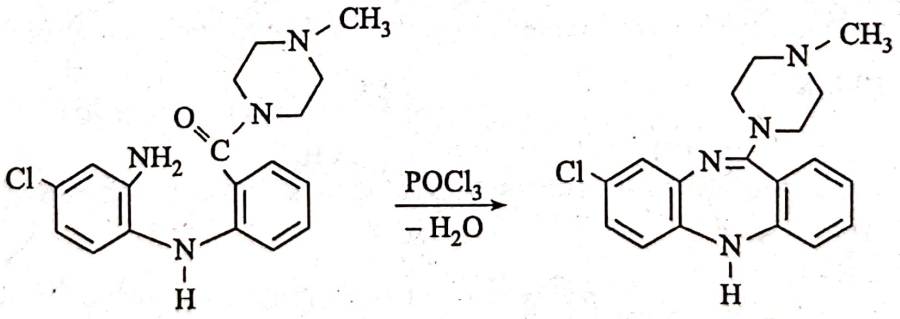


CXLVI

Introdus în terapeutică în 1974 în Germania sub numele de leponex.

A servit ca model în obținerea altor medicamente anxiolitice: rimcazole, BMY 14802 [56].

Sinteză: ciclizarea (4'-metil)-piperazidei acidului 2-amino-4-clorodifenilamino-2-carboxilic (CLXVII) în prezența oxiclorurii de fosfor şi N,N-dimetil-anilinei [64]. Randament 41%.



CXLVII CXLVI

Se prezintă sub formă de paiete cu p.t. 182-184°C.

Utilizat în tratarea schizofreniei, atunci când nu se obțin rezultate cu alte neuroleptice.

Se administrează pe cale orală sau intramuscular în doze uzuale cuprinse între 25-200 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Lapenax;

Leponex (Sandoz);

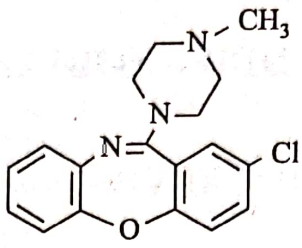
Lepotex.

Scanned with OKEN Scanner

4.6. DERIVAȚI AI DIBENZOXAZEPINEI

4.6.1. Loxapine (DCI) (CXLVIII)

▶ **2-Cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)dibenz|b,f|-|1,4|-oxazepina**



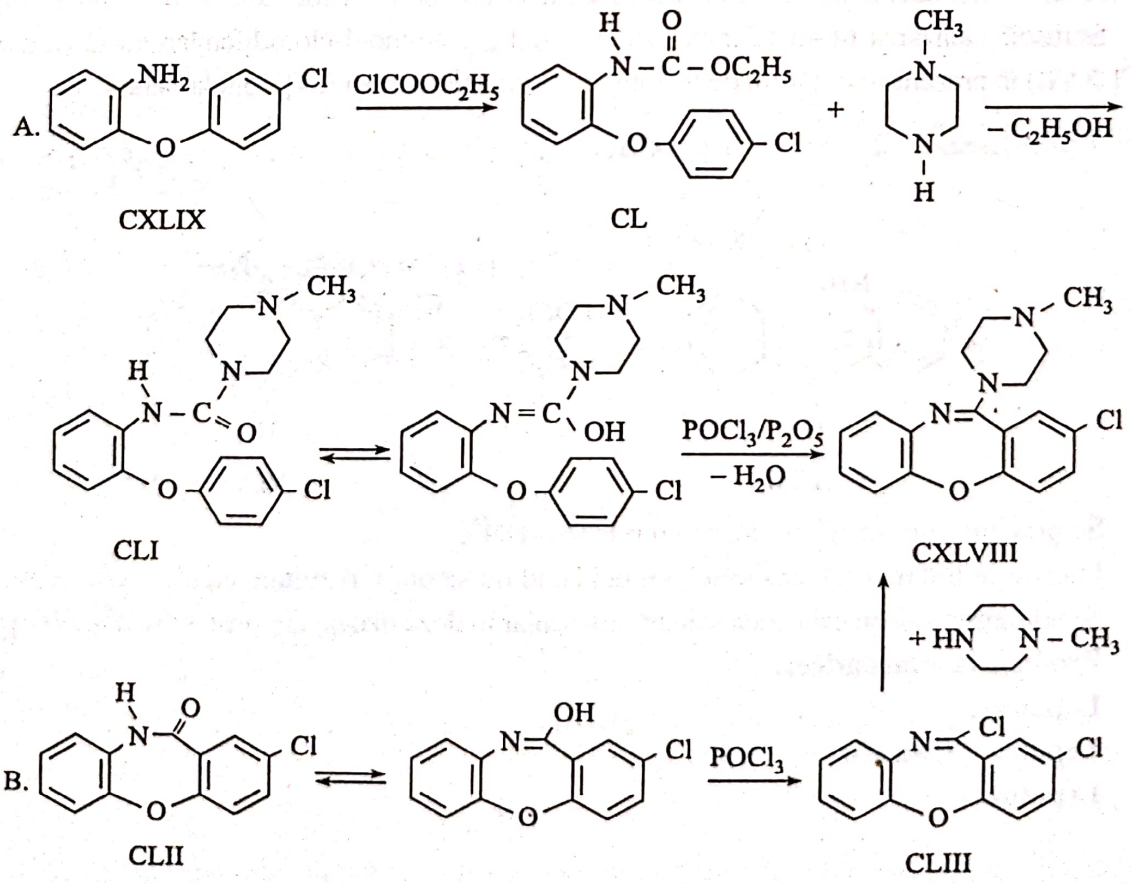
CXLVIII

Introdus în terapeutică sub numele de loxitane C, în SUA în 1976.

Sinteză: se realizează prin două metode:

A: prin acțiunea cloroformiatului de etil asupra o-(p-clorofenoxi)-anilinei (CXLIX) în prezența piridinei se obține o-(p-clorofenoxi)-carbanilatul de etil (CL). Acesta formează cu 1-metilpiperazina, 4-metil-2'-(p-clorofenoxi)-1-piperazincaboxanilida (CLI) care la tratare cu $POCl_3$ în prezența P_2O_5 se ciclizează la (CXLVIII) [65];

B: utilizează ca materie primă 2-cloro-10,11-dihidro-11-oxodibenz|b,f|-|1,4|-oxazepina (CLII) care prin fierbere cu $POCl_3$ în prezența N,N-dimetilanilinei se clorurează la 2,11-dicloro-dibenz-|b,f|-|1,4|-oxazepina (CLIII). Prin tratarea (CLIII) cu 1-metilpiperazina se obține (CXLVIII) [10]:



CXLIX CL CLI CXLVIII CLII CLIII

Dibenzoxazepină cu însuşiri antipsihotice [21], utilizată sub formă de clorhidrat sau succinat, inițial în doze de 20 mg până la 50 mg/zi, repartizate în 2-4 prize, care pot fi crescute la 100 mg fără a se depăşi 250 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Daxolin (Dome, SUA);

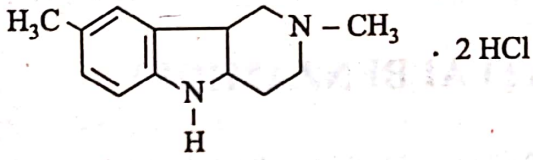
Loxapac;

Loxitane.

4.7. DERIVAȚI AI INDOLULUI

4.7.1. Carbidin (CLIV)

▶ **3,6-Dimetil-1,2,3,4,4a,9a-hexahidro-γ-carbolina diclorhidrat**



CLIV

Pulbere cristalină albă sau cu tentă crem care la lumină şi în prezența umidității se închide la culoare. Este solubilă în apă, greu solubilă în alcool. pH-ul soluțiilor apoase este 0-2,5.

Este neuroleptic cu însuşiri antipsihotice manifestând în acelaşi timp acțiune antidepresivă. Potențează acțiunea narcoticelor şi analgezicelor.

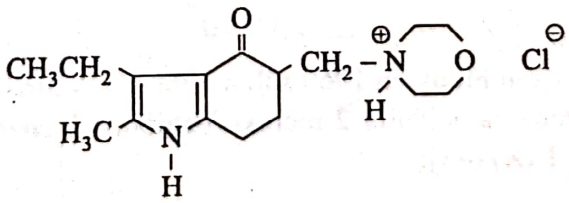
Se utilizează în diferite forme de schizofrenie.

Se administrează per os (după masă) sau intramuscular, inițial 12,5 mg/zi, iar apoi 75-150 mg/zi (repartizat în trei prize) [44].

Este condiționat sub formă de tablete (filmate) a 25mg şi fiole cu soluție injectabilă 1,25 %.

4.7.2. Molindone (DCI) (CLV)

▶ **3-Etil-6,7-dihidro-2-metil-5-(morfolinometil)indol-4(5H)-ona clorhidrat**



CLV

Se utilizează în schizofrenia acută şi cronică.

Principalele efecte secundare sunt asemănătoare derivaților fenotiazinici.

Se administrează per os inițial 10 mg/zi iar în cazurile de schizofrenie severă se pot folosi până la 225 mg/zi.

Produse farmaceutice:

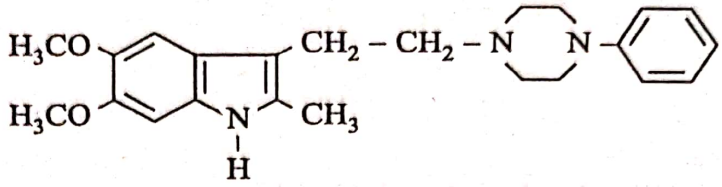
Lidone (Abbott, SUA);

Moban (Du Pont, SUA).

Scanned with OKEN Scanner

4.7.3. Oxypertine (DCI) (CLVI)

▶ **5,6-Dimetoxi-2-metil-3-|2-(4-fenil-1-piperazinil)-etil|-indol**



CLVI

Se indică în psihoze endogene şi exogene, în special în schizofrenie, per os 80-160 mg/zi. Doza maximă zilnică este 320 mg (8 tablete).

Produse farmaceutice:

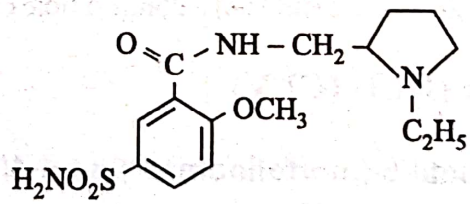
Forit: tablete conținând 40 mg.

4.8. DERIVAȚI AI BENZAMIDEI

Pornindu-se de la constatarea că medicamentul antiemetic metoclopramide prezintă însuşiri antipsihotice, au fost sintetizate o serie de benzamide cu structură apropiată, în vederea intensificării acțiunilor anxiolitice [77, 78]. S-a ajuns în felul acesta la medicamentul sulpiride (CLVII), prototipul substanțelor anxiolitice aparținând benzamidelor [26, 27, 57].

4.8.1. Sulpiride (DCI) (CLVII)

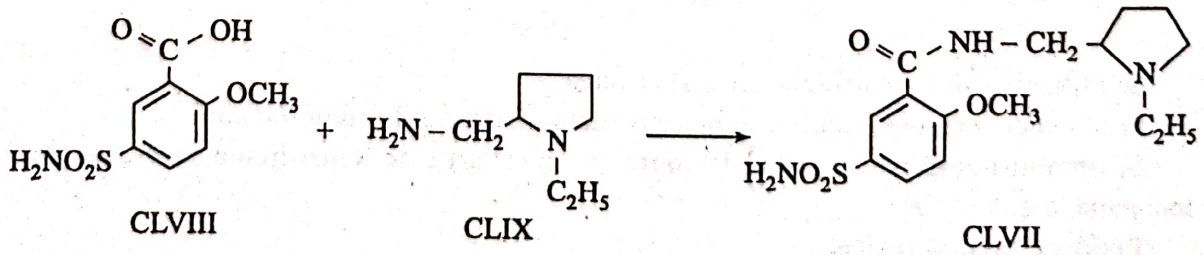
▶ **N-|-(1-Etil-2-pirolidinil)-metil|-5-sulfamoil-o-anisamida**



CLVII

Introdus în terapeutică în Franța în 1969 sub numele de dogmatil.

Sinteză: prin reacționarea acidului 2-metoxi-5-sulfamoilbenzoic (CLVIII) cu 1-etil-2-aminometilpirolidina (CLIX) [48]:



CLVIII CLIX CLVII

Pulbere albă cu tentă gălbuie, greu solubilă în apă, p.t. 178-180°C [54].

Scanned with OKEN Scanner

Asemănător metoclopramidei, sulpiride manifestă acțiune antiemetică; în plus prezintă și alte însușiri farmacologice caracteristice medicamentelor psihotrope: acțiune antiserotoninică moderată, oarecare diminuare a efectului stimulativ al fenaminei, acțiune cataleptigenă moderată. Nu manifestă însușiri sedative, nu potențează acțiunea barbituricelor și analgezicelor.

Cercetări clinice cu sulpiride au arătat că manifestă activitate neuroleptică moderată asociată cu unele acțiuni stimulatoare și timoleptice. Efectul neuroleptic se datorează probabil faptului că preparatul este un antagonist selectiv al receptorilor dopaminergici [17,72].

În psihiatrie sulpiride se utilizează în principal în asociere cu alte neuroleptice și antidepresive, în stări însoțite de apatie, inhibiție psihică, stări halucinator-delirante.

Se administrează per os 200-800 mg/zi, putându-se ajunge la 1200-1600 mg/zi.

Se condiționează sub formă de capsule conținând 50 mg preparat, soluție injectabilă 5%, soluție buvabilă, flacoane a 200 ml soluție 0,5 %, tablete a 200 mg.

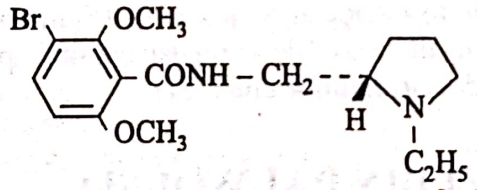
Produse farmaceutice:

Dogmatil (Squibb, Anglia), comprimate conținând 200 mg sulpiride;

Modal.

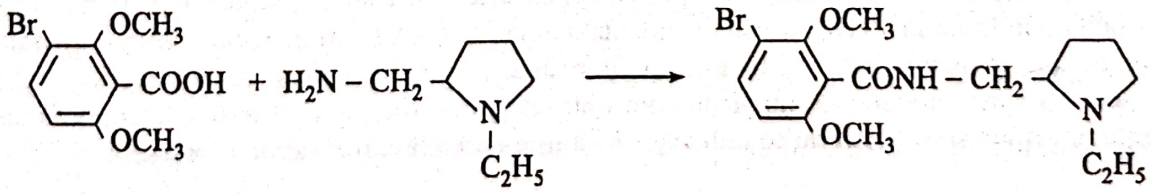
4.8.2. Remoxipride (DCI) (CLX)

▶ **S-(-)-3-Bromo-2,6-dimetoxi-N-(1-etil-2-pirolidinil-metil)-benzamida**



CLX

Sinteză: reacționarea acidului 3-bromo-2,6-dimetoxibenzoic (CLXI) cu 1-N-etil-2-aminometilpirolidina (CLXII) [4, 20, 22, 53]:

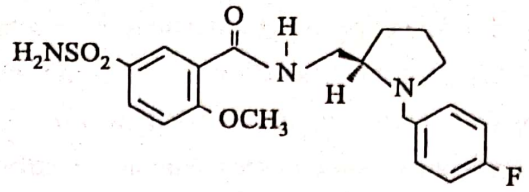


CLXI CLXII CLX

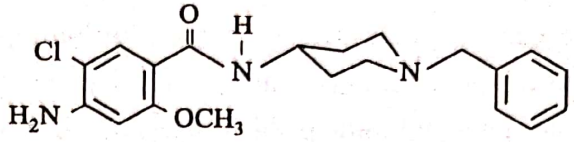
Neuroleptic cu proprietăți antidopaminergice selective, fără a prezenta efectele secundare ale celorlalte neuroleptice [51, 52]. Se află în faza experimentărilor clinice.

Din seria benzamidelor au fost obținute medicamentele cu însușiri anxiolitice: (R)-flubepride (CLXIIII), clebopride (CLXIV), emonapride (CLXV) și tropapride (CLXVI) care se află în diferite stadii de evaluare clinică [27,50]:

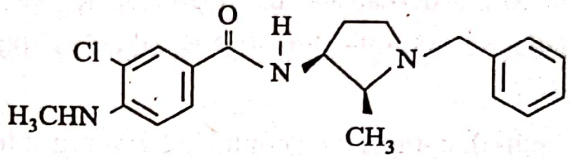
Scanned with OKEN Scanner



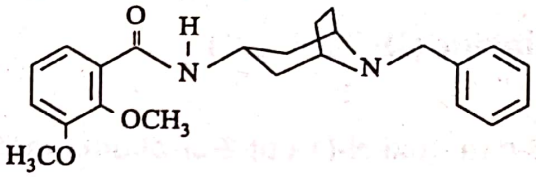
(R) - Flubepride (CLXIII)



Clebopride (CLXIV)



Emonapride (CLXV)



Tropapride (CLXVI)

Proprietăți neuroleptice au fost evidențiate de curând [5] în seria unor sulfamide cu nucleu alcoxipiridinic [40] dar şi în alte clase de compuşi chimici: pirimidilpiperazine [24, 25], benzodiazepine [7, 42], pirido-pirimidin-4-one [78].

4.9. ALCALOZI DIN RAUWOLFIA

Utilizarea în medicina populară a unor plante aparținând speciei *Rauwolfia*, familia *Apocynaceae* este semnalată încă din 1563. Rădăcinile de *Rauwolfia serpentina* se utilizează ca antidot pentru înțepăturile şi mușcăturile de insecte, ca antipiretic, stimulator al contracțiilor uterine. Folosirea acestei plante în hipertensiunea arterială este comunicată în literatura de specialitate în India în 1918, iar cea Occidentală abia în 1949. Cam în acelaşi timp preparatele obținute din *Rauwolfia* încep să fie utilizate în psihiatrie pentru tratarea schizofreniei, dar după un deceniu sunt înlocuite de medicamente obținute prin sinteză mult mai eficiente. Actualmente rezerpina şi derivații săi se utilizează încă în tratarea hipertensiunii arteriale.

Bibliografie

1. **Anderson B.** - *Arzneim. Forsch.*, 1962, 12, 1937 - 1945
2. **Berg S.S., Ashley J.N.** - *Brevet SUA 2 607 773*, 1952
3. **Bloom B.M., Muren J.F.** - *Brevet SUA 3 310 553*, 1967
4. **Bulteau G.** - *Brevet Franța 1 528 014*, 1968
5. **Carlsson A., Svensson A., Carlson L.M.** - *Future Strategies in the Discovery of New Antipsychotic Agents: Focys on Dopamine-Glutamate Interactions*, in "New Generation of Antipsychotic Drugs: Novel Mechanisms of Action. Int. Acad. Biomed. Drug Res. Basel, Karger, 1993, vol.4, pp. 118-129.

Scanned with OKEN Scanner

6. **Cerkes A.I., Melinikova V.F.** - *Posobie po farmakoterapii*, "Zdrov'ya", Kiev, 1970
7. **Chakrabarti K.J., Hotten M.T., Pullar A.I., Tye C.N.** - *J.Med. Chem.*, 1989, 32, 2573 -2582
8. **Charpentier P.** - *Brevet SUA 2 530 451*, 1950
9. **Cojocaru Z. şi colab.** - *Chimie farmaceutică*, curs anul IV, partea I-a, Litografia I.M.F. Iaşi, 1979.
10. **Coppola J.A.** - *Brevet SUA 3 412 193*, 1968
11. **Courvoisier P.** - *Compt. rend. soc. biol.*, 1957, 151, 1378-1383
12. **Cusic J.W.** - *Brevet SUA 2 766 235*, 1956
13. **Cusic J.W., Hamilton R.W.** - *Brevet SUA 2 838 507*, 1958
14. **Danciu F., Kory M., Lupuţiu G.** - *Structură chimică - biodisponibilitate*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1983
15. **Dănilă Gh., Cotrău M. Nechfor M.** - *Ghid de date toxicologice*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1984
16. **Dănilă Gh.** - *Medicamente moderne de sinteză*, Ed. ALL, Bucureşti, 1994
17. **Dinelli C.A., Gironi A., Lomazzi A., Montrasio P.L., Ratti L.** - *Arzneim. Forsch.*, 1976, 26, 421 - 424
18. **Diudea M., Pitea M., Butan M.** - *Fenotiazine şi medicamente structural înrudite*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1992
19. **Dobrescu D.** - *Farmacoterapie practică*, Ed. Medicală, Bucureşti 1989
20. **Doyle F.P., Nayler J.H.C., Waddington H.R.J., Hauson J.C., Thomas G.R.** - *J. Chem. Soc.*, 1963, 497 - 503
21. **Ellenbroek A.B.** - *Pharmac. Ther.*, 1993, 57, 1-78
22. **Florvall L., Ogren S.O.** - *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 1280 - 1287
23. **Floru L., Tegeler J.** - *Arzneim. Forsch.*, 1978, 28, 341-344
24. **Haskins T.J., Moyer A.J., Andres H.T. Muth A.E., Abou-Gharbia M.**- *Drug Development Research* 1989, 18, 29-45
25. **Henry J.D., White J.F.** - *Drug Development Research* 1988, 12, 211 - 220
26. **Hóberg T., Strom P., de Paulis Tomas, Stensalnd B., Csoregh I., Lundin K., Hall H., Oveogren S.** - *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 948 - 955
27. **Högberg T.** - *Drugs of the Future*, 1991, 16, 4, 333 - 357
28. **Horclois R.J.** - *Brevet SUA 2 902 484*, 1959
29. **Jacob R.M., Robert J.G.** - *Brevet SUA 2 877 224*, 1959
30. **Jacob R.M., Robert J.G.** - *Brevet SUA 3 075 976*, 1963
31. **Janssen P.A.J., Gardocki J.F.** - *Brevet SUA 3 141 823*, 1964
32. **Janssen P.A.J.** - *Brevet SUA 3 155 669*, 1964
33. **Janssen P.A.J.** - *Brevet SUA 3 155 670*, 1964
34. **Janssen P.A.J.** - *Brevet SUA 3 161 644*, 1964
35. **Janssen P.A.J.** - *Brevet SUA 3 238 216*, 1966
36. **Janssen P.A.J., Niemegeers C.J.E., Schellekens K.H.L., Lenaerts F.M., Wanquir A.** - *Arzneim. Forsch.*, 1975, 25, 1287 - 1294
37. **Juravlev S.V., Gritenko A.N., Ermakova Z.J., Skorodumov V.A., Stepanova T.N., Scabârina V.V.** - *Med. prom. URSS* 1965, 2, 10 - 16
38. **Kumarjain A., Kelwala S., Gershon S.** - *International Clinical Psychopharmacology* 1988, 3,1- 30
39. **Lepahin K.V., Belousov B. Yu., Moiseev S.V.** - *Kliniceskaya farmacologhia s mejdunarodnoi nomenclaturoi lekarstv*, Moskva, Izdatelvsto Universiteta Drujbî Narodov, 1988
40. **Liégeois J.F., Dive G., Dupont L.** - *Helvetica Chimica Acta* 1991, 74, 1764-1772
41. **Liégeois J.F., Bruhwyler J., Damas J., Nguyen P.T., Chleide E.M.G., Mercier A.G.M., Rogister A.F., Delarge E.J.** - *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2107-2114
42. **Martin R.J., Pieri L., Bonetti E.P., Schaffner R., Burkard P.W., Cumin R., Haefely E.W.** - *Pharmacopsychiat.*, 1988, 21, 360-362
43. **Martindale** - *The Extra Pharmacopoeia*, Twenty-ninth Edition, London, The Pharmaceutical Press 1989

Scanned with OKEN Scanner

44. **Maschkovski M.D.** - *Lekarstvennîe sredstva*, Ed. Cartea Moldovenească, Kişinău, 1989
45. **Mc Elvain S.M., Bannister L.W.** - *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 1126-1138
46. **Melentieva A.G.** - *Farmaţevticeskaya himia*, Moskva "Mediţina", 1976
47. **Meltzer Y.H., Nash F.J. Koenig I.J., Gudelsky A.G.** - *Clinical Neuropharmacology* 1986, 9, Suppl., 4, 316-318
48. **Miller C.S., Engelhardt E.L., Thominet M.L.** - *Brevet SUA 3 342 826*, 1967
49. **Morren H.** - *Brevet Anglia 861 420*, 1961
50. **New S.J., Takaki S.K.** - *Antipsychotic Agents* in "Anual Reports in medicinal Chemistry", p.p. 1-10, Editor J.G. Berger, Schering-Plough Corporation, 1989
51. **Ögren O. S., Hall H., Köhler CX., Magnusson O., Florvall L.** - *Arzneim. Forsch.*, 1985, 1227-1231
52. **Ögren O.S., Högberg T.** - *ISI Atlas of Science: Pharmacology* 1988, 141-147
53. **Pannatier A., Anker L., Testa B., Carrupt P.A.** - *Pharm. Pharmacol.*, 1981, 33, 145-151
54. **Pietré D., Valoti E.** - *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 1987, 320, 859-861
55. **Pöldinger W., Schmidlin P., Wider F.** - *Index Psychopharmacorum, Sechste vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage*, Verlag Hans Huber Bern Stuttgart Wien 1983
56. **Prücher H., Gottschlich R., Haase A., Stohrer M., Seyfried C.** - *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 1992, 2, 2, 165-170
57. **Pugsley A.T., Christofferson C.L., Corbin A., De Wald H.A., Demattos S. Meltzer T.L., Myers L.S., Shin H.Y., Whetzel Z.S.** - *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, 263, 3, 1147-1158
58. **Puzanowska-Tarasiewicz H., Karpinscka J.** - *Pharmazie* 1992, 47, 12, 887 - 891
59. **Rambaud J., Maury L., Oauvert B., Audran M., Berge G., Lasserre Y.** - *Pharm. Acta Helv.*, 1987, 62, 2, 53-55
60. **Renz J., Bourgouin J.P., Schwarb G.** - *Brevet SUA 3 084 161*, 1963
61. **Renz J., Bourgouin J.P., Gamboni G., Schwarb G.** - *Brevet SUA 3 239 514*, 1966
62. **Rubţov M.V., Baycikov G.A.** - *Sinteticeskie himiko-farmatevticeskie preparatî*, Izdatelsvo "Mediţina", Moskva, 1971
63. **Schläpfer R., Spiegelberg H.** - *Brevet SUA 3 115 502*, 1963
64. **Schmutz J., Hunziker F.** - *Brevet SUA 3 539 573*, 1970
65. **Schmutz J., Hunziker F., Künzle F.M.** - *Brevet SUA 3 546 226*, 1970
66. **Schuler W.A., Beschke N., Schlichtegroll A.** - *Brevet SUA 3 040 043*, 1962
67. **Scherlock M.H., Sperber N.** - *Brevet SUA 2 860 138*, 1959
68. **Scherlock M.H., Sperber N.** - *Brevet SUA 2 985 654*, 1961
69. **Simiti I., Schwartz I.** - *Structură chimică - Activitate biologică*, Ed. Dacia, Cluj,1974
70. **Smith N.L.** - *J. Org. Chem.*, 1950, 15, 1125-1132
71. **Spraque J.M., Engelhardt E.L.** - *Brevet SUA 951 082*, 1960
72. **Strocchi P., Gandolfi O., Montanaro N.** - *Arzenim. Forsch.*, 1976, 26, 419-421
73. **Szymoniak J., Boudon A., Chretien R.J., Dubois J.E.** - *Eur. J. Med. Chem.*, 1987, 22, 101-107
74. **Tislow R.F., Bruce W.F., Pace J.A.** - *Brevet SUA 3 023 146*, 1962
75. **Trzeciac H.I., Herman Z.S., Szkienik R.** - *Arzneim. Forsch.*, 1976, 26, 1697-1700
76. **Ullyot G.E.** - *Brevet SUA 3 058 979*
77. **Van Wijngaarden I., Kruse G.C., van Hes R., van der Heyden J.A.M., Tulp M.Th.M.** - *J.Med. Chem.*, 1987, 30, 2099-2104
78. **Van Wijngaarden I., Kruse G.C., van der Heyden J.A.M., Tulp M. Th.M.** -*J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1934-1940

Scanned with OKEN Scanner

79. **Yale H.L., Sowinski F., Bernstein J.** - *J. Am. Chem Soc.*, 1957, 79, 4375-4379
80. **Yale H.L., Sowinski F.** - *J. Am Chem.* Soc., 1960, 82, 2039-2045
81. **Yale H.L., Merrill R.C.** - *Brevet SUA 3 194 733*, 1965
82. **Yale H.L., Merrill R.C.** - *Brevet SUA 3 394 131*, 1968
83. **Zotta V.** - *Chimie farmaceutică*, Ed. Medicală Bucureşti, 1985
84. x x x - *Brevet Anglia 813 861*, 1956 (CA 1960, 54, 1567)
85. x x x - *Brevet Anglia 861 807*, 1961
86. x x x - *Brevet Anglia 925 538*, 1963
87. x x x - *Brevet Anglia 989 755*, 1965
88. x x x - *Farmacopeea Română* ediția a X-a, Ed. Medicală Bucureşti, 1993
89. x x x - *The Merck Index*, tenth Edition, Merck and Co., INC, Rahway, N.J., USA
90. x x x - *Rote Liste*, Aulendorf, Germania, 1993
91. x x x - *USAN and the USP dictionary of drug names* 1992.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 5
ANTIDEPRESIVE

Sunt cunoscute şi sub numele de timoanaleptice iar din punct de vedere terapeutic se împart în două grupe:

5.1. timoleptice, cu efect de redresare a dispoziţiei (stării timice);

5.2. timeretice, cu efect dezinhibitor, psihostimulant, energizant.

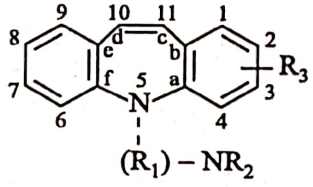
5.1. TIMOLEPTICE

Din punct de vedere chimic, în marea lor majoritate aparţin unor structuri chimice triciclice, de aceea mai sunt cunoscute şi sub numele de "antidepresive triciclice".

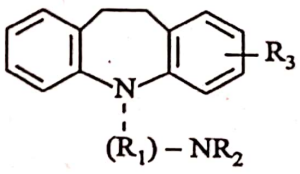
După descoperirea proprietăţilor terapeutice ale derivaţilor de fenotiazină şi introducerea clorpromazinei în practica psihiatrică au fost sintetizaţi şi testaţi numeroşi analogi structurali. Dintre aceştia, imipramina, derivat al dibenzazepinei, s-a dovedit activă în tratarea stărilor depresive. A urmat apoi introducerea în terapeutică a unui grup de compuşi cu structură chimică şi proprietăţi farmacologice asemănătoare imipraminei: desipramina, amitriptilina, nortriptilina, protriptilina [56].

Pe lângă tratarea depresiilor, această grupă de medicamente se utilizează cu bune rezultate în calmarea durerilor cronice (boala neoplazică, reumatismală, dureri cronice de diferite etiologii) [38].

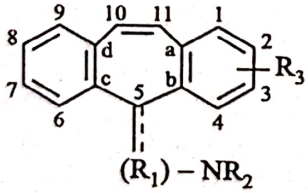
Câteva din structurile chimice de bază a timolepticelor sunt prezentate în continuare: 5H-Dibenz|b,f|azepine (I); 10,11-Dihidro-5H-dibenz|b,f|azepine (II); 5H-Dibenzo|a,d|cicloheptene (III); 10,11-Dihidro-5H-dibenzo|a,d|cicloheptene (IV); Tioxantene (V); Fenotiazine (VI):



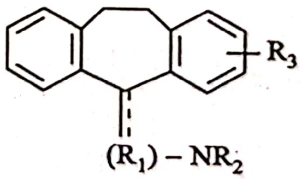
I



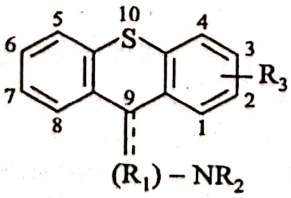
II



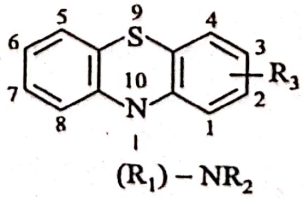
III



IV



V



VI

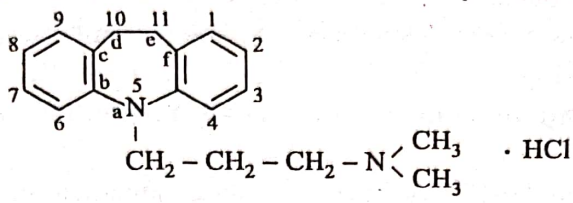
Clasificarea medicamentelor timoleptice o vom face după lucrarea "Index Psychopharmacorum", Walter Pöldinger, 1983 [45].

Scanned with OKEN Scanner

5.1.1. Derivați ai dibenzazepinei

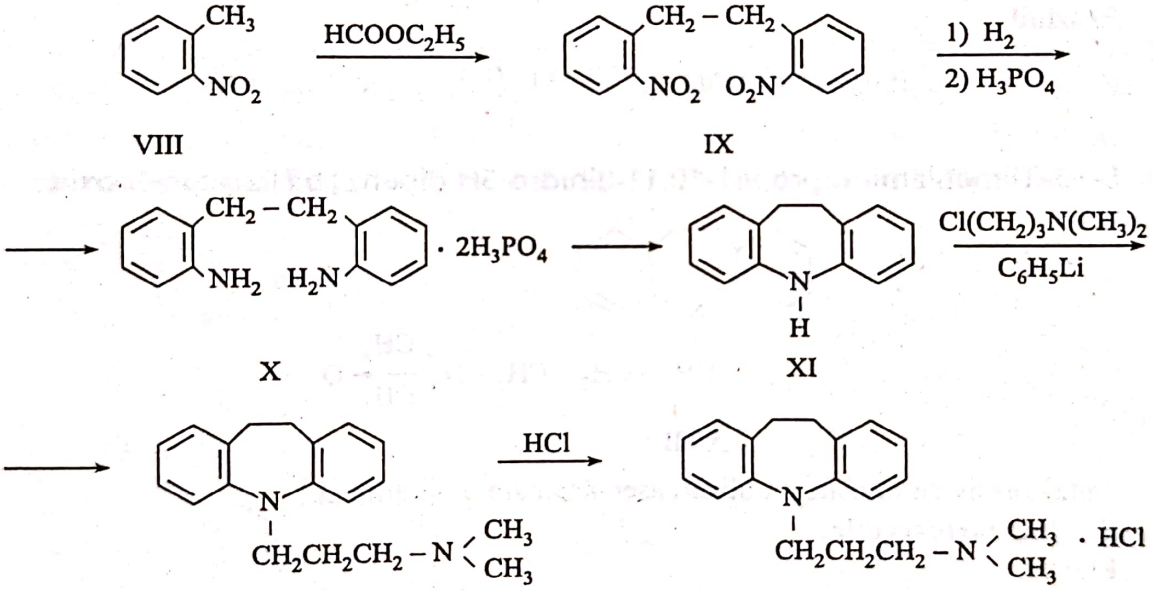
5.1.1.1. *Imipramine (DCI) (FRX) (VII)*

▶ **5-(3'-Dimetilamiopropil)10,11-dihidrodibenzazepina clorhidrat**



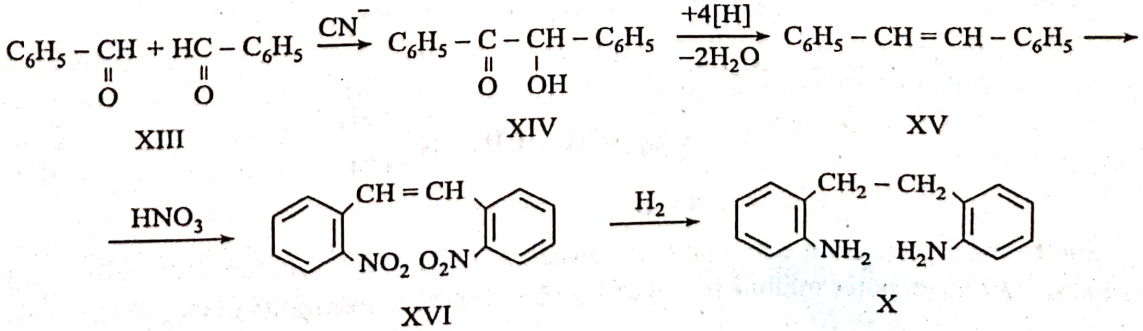
VII

Sinteză: o-nitrotoluenul (VIII) în prezența formiatului de etil se transformă în o,o'-dinitrodibenzil (IX) care prin reducere cu Nichel Raney sau fer și HCl conduce la obținerea o,o'-diaminodibenzilului; acesta se separă sub formă de sare a acidului fosforic (X) și prin încălzire se ciclizează la iminodibenzil (XI). Prin reacționarea (XI) cu 1-cloro-3-dimetilaminopropan în prezența amidurii de sodiu se obține imipramina bază (XII). Amidura de sodiu, datorită pericolului de explozie, a fost înlocuită cu fenillitiu. Clorhidratul (VII) se obține prin solvarea bazei (XII) în alcool și tratare cu acid clorhidric:



VIII IX X XI XII VII

o,o'-Diaminodibenzilul (X) se poate obține și prin încălzirea benzaldehidei (XIII) în prezența cianurii de potasiu când se formează benzoina (XIV), aceasta prin reducere cu zinc amalgamat se transformă în stilben (XV). Prin nitrarea stilbenului și reducerea o,o'-dinitrostilbenului (XVI) se obține o,o'-diaminodibenzilul [48]:



XIII XIV XV XVI X

Pulbere albă, microcristalină cu p.t. 175-176°C, fără miros, solubilă în apă şi alcool, insolubilă în eter şi instabilă la lumină. Soluţia apoasă are pH 3,7-4,5 [7, 18].

Imipramina a fost sintetizată pentru prima dată în 1951 de Haefliger F. şi Schindler W. şi introdusă în terapeutică ca antidepresiv în 1959 [7, 46].

Este reprezentantul tipic al antidepresivelor triciclice.

Se utilizează în stările de depresiune psihică, acţiunea manifestându-se cu o latenţă de câteva zile sau săptămâni.

Prezintă şi proprietăţi anticonvulsivante, parasimpatolitice, analgezice, hipotensive, antiaritmice.

Se administrează iniţial 50-100 mg/zi iar după două săptămâni se măreşte la 75-300 mg/zi.

Produse farmaceutice:

*__Antideprin:__ drageuri, 25 mg (Sicomed, România);

Imizin.

Asemănătoare din punct de vedere chimic imipraminei este carpipramina, la care atomul de azot din lanţul propilaminic face parte dintr-un nucleu piperidinic [5,16]. Se utilizează în tratarea unor psihoze în doze de 50-400 mg pe zi [58].

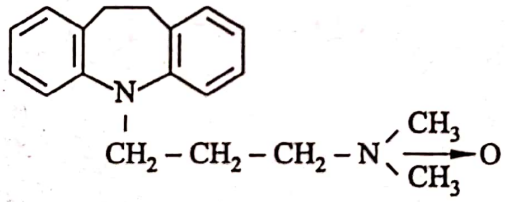
Produse farmaceutice:

Defekton;

Prazinil.

5.1.1.2. Imipraminoxide (DCI) (XVII)

▶ **5-|3-(Dimetilamino)propil|-10,11-dihidro-5H-dibenz|b,f|azepin-N-oxid**



XVII

Antidepresiv cu însuşiri şi utilizări asemănătoare imipraminei.

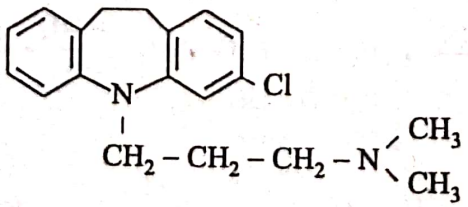
Produse farmaceutice:

Elepsin;

Imiprex.

5.1.1.3. Clomipramine (DCI) (FRX) (XVIII)

▶ **3-Cloro-5-|3-(dimetilamino)propil|-10,11-dihidro-5H-dibenz-|b,f|azepina**



XVIII

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, solubilă în apă şi cloroform, puţin solubilă în acetonă şi alcool, practic insolubilă în eter [64].

Scanned with OKEN Scanner

Se deosebeşte de imipramină prin prezenţa unui atom de clor în poziţia 3 a nucleului dihidrobenzazepinic. Se utilizează în doze cuprinse între 75-300 mg/zi [47].

Produse farmaceutice:

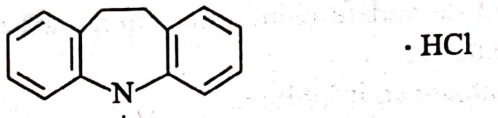
*__Anafranil,__ fiole 25 mg/2 ml; compr. 10 mg, 25 mg (Ciba, Elveţia);

*__Clomipramine,__ caps. 25 mg (Norton, Anglia);

*__Hydiphen,__ drageuri 25 mg, fiole 25 mg/2 ml (AWD, Germania).

5.1.1.4. Desipramine (DCI) (XIX)

▶ **10,11-Dihidro-5-|3-(metilamino)propil|-5H-dibenz-|b,f|azepina clorhidrat**

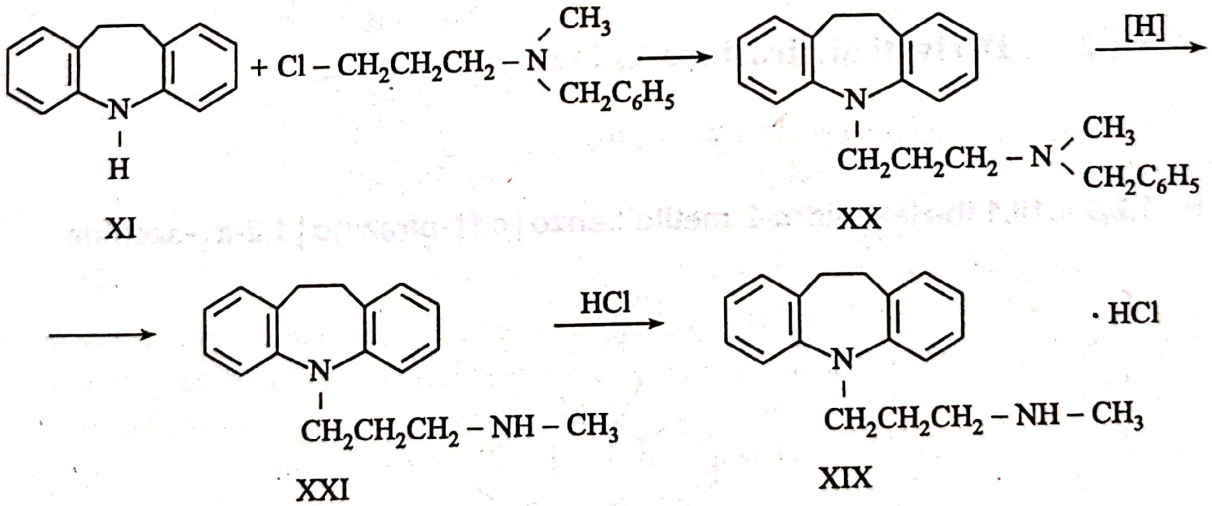


· HCl

$CH_2 - CH_2 - CH_2 - NH - CH_3$

XIX

Sinteză: reacţionarea iminodibenzilului (XI) (vezi imipramina) cu N-(3-cloropropil)-N-metilbenzamina conduce la formarea N-benzil-desipraminei (XX); aceasta prin reducere se debenzilează la desipramina bază (XXI) care prin solvare în alcool şi tratare cu HCl se transformă în (XIX) [7]:



Ca clorhidrat se prezintă sub formă de cristale cu p.t. 214-218°C, solubile în apă.

Desipramina a fost sintetizată în 1962 şi introdusă în terapeutică în anul 1964 [7,46].

Desipramina este un metabolit al imipraminei şi produce aceleaşi efecte antidepresive ca şi aceasta [5].

Se utilizează pe cale orală, iniţial de 2-3 ori/zi câte 25 mg după care doza se măreşte la 75-100 mg de 2-3 ori/zi.

Produse farmaceutice:

Despiramine;

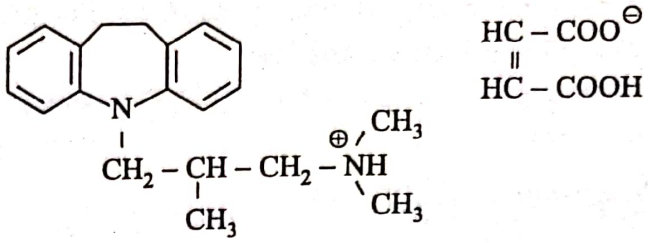
Norimipramine;

Pertofran (Geigy, Wehr), dregeuri conţinând desipramin. HCl 25 mg.

Scanned with OKEN Scanner

5.1.1.5. Trimipramine (DCI) (XXII)

▶ **5-|3-(Dimetilamino)-2-metilpropil|-10,11-dihidro-5H-dibenz-|b,f|azepina hidrogenmaleat**



XXII

Substanță cristalină cu p.t. 45°C.

Se deosebește din punct de vedere chimic de imipramină prin prezența unei grupări metil în poziția 2 a catenei laterale.

Prezintă acțiuni asemănătoare amitriptilinei.

Pentru acțiunea antidepresivă se administrează inițial 25-150 mg/zi, după care se poate ajunge la 400 mg/zi.

Produse farmaceutice:

*__Herphonal__, drageuri, 25 mg (AWD, Germania);

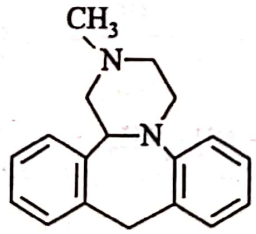
*__Sapilent__, drageuri, 25 mg (Egis, Ungaria);

__Stangyl__, tablete filmate conținând trimipraminhidrogenmaleat 34,86 mg și 139,44 corespunzând la 25 respectiv 1000 mg trimipramin. Soluție injectabilă trimipraminmesilat 33 mg/2 ml corespunzând la 25 mg trimipramin.

5.1.2. Derivați ai pirazinoazepinei

5.1.2.1. Mianserin (DCI) (XXIII)

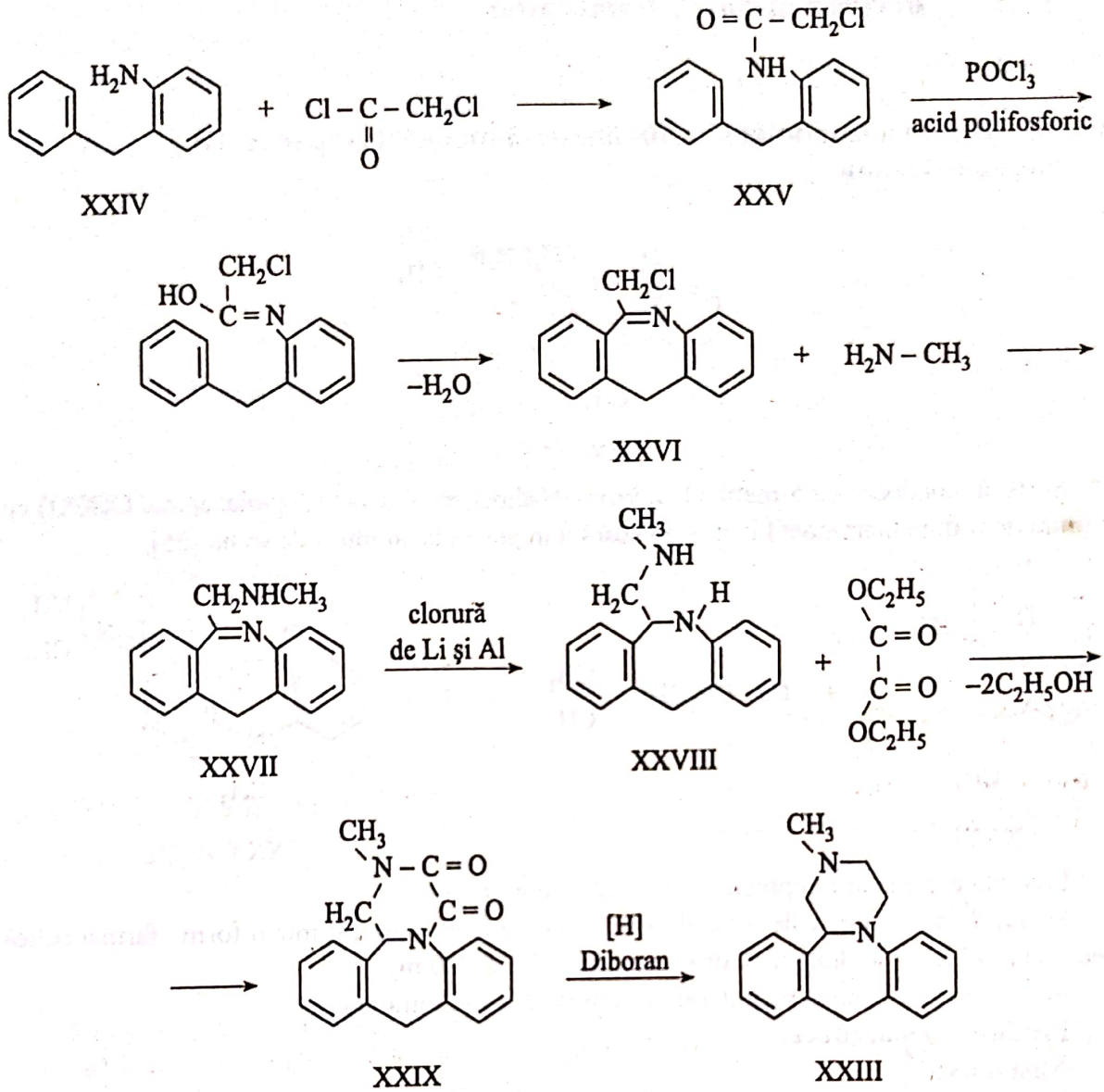
▶ **1,2,3,4,10,14b-Hexahidro-2-metildibenzo|c,f|-pirazino|1,2-a|-azepina**



XXIII

Sinteză: prin reacționarea 2-benzilanilinei (XXIV) cu clorură de cloracetil în prezența piridinei se obține N-cloracetil-2-benzil-anilina (XXV) care în prezența unui amestec format din oxiclorură de fosfor și acid polifosforic se ciclizează la 6-clorometil-morfantridina (XXVI); prin tratarea acesteia cu metilamina se obține 6-metilaminometil-morfantridina (XXVII) care se reduce cu clorură de litiu și aluminiu la 5,6-dihidro-6-metilaminometil-morfantridina (XXVIII); prin condensarea (XXVIII) cu oxalat de dietil se obține 1,2-diceto-3(N)-metil-2,3,4,4a-tetrahidro-1H-pirazino-|1,2-f|-morfantridina (XXIX) care se reduce cu diboran la (XXIII) [49]:

Scanned with OKEN Scanner



Sub formă de clorhidrat pulbere cristalină cu p.t. 282-284°C.

Manifestă o puternică acțiune antiserotoninică și antihistaminică [40].

Racematul este mai activ decât enantiomerii corespunzători [30].

Se utilizează în tratarea diferitelor stări depresive, inițial 3x10 mg/zi, după care doza se poate mări în funcție de toleranță fără a depăși 60 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Athymil;

Bolvidon;

Miansan;

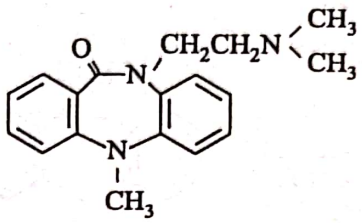
*__Mianserin__, compr. film., 10 mg, 30 mg (Remedica, Cipru);

Tolvin (Organon, Oberschleissheim), o tabletă filmată conține 10-30 mg mianserin. HCl.

5.1.3. Derivați ai dibenzodiazepinei

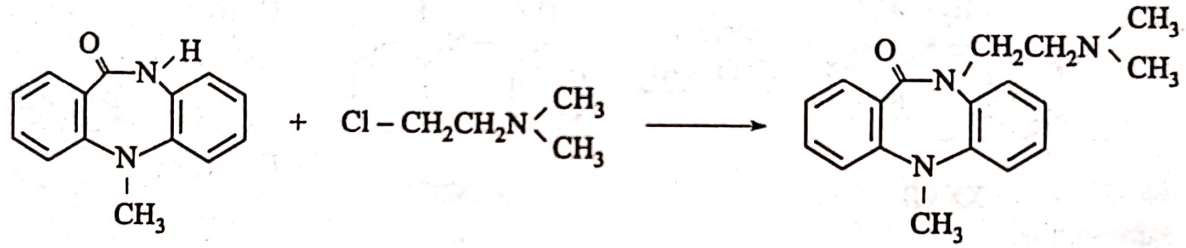
5.1.3.1. Dibenzepin (DCI) (XXX)

▶ **10-|(2'-Dimetilamino)etil|-5,10-dihidro-5-metil-11H-dibenzo-|b,e|-|1,4|-diazepin-11-ona**



XXX

Sinteză: condensarea 5-metil-11-hidroxi-5H-dibenzo-|b,e|-|1,4|-diazepinei (XXXI) cu clorură de β-dimetilaminoetil în dioxan absolut în prezența amidurii de sodiu [36]:



XXXI XXX

Prezintă acțiune antidepresivă asemănătoare imipraminei.

Se administrează pe cale orală după micul dejun 140-180 mg într-o formă farmaceutică retardată (tablete sau drageuri), doza maximă zilnică 720 mg.

Se poate administra şi parenteral: intramuscular sau intravenos.

Produse farmaceutice:

Ansiopax;

Deprex;

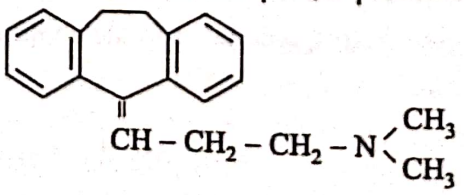
Noveril (Wander, Nürnberg), 1 drageu mite conține 80, 40 mg dibenzepin.HCl; 1 tabletă retard conține 240 mg dibenzepin.HCl; 1 ml soluție injectabilă conține 20 mg dibenzepin. HCl.

5.1.4. Derivați ai dibenzocicloheptenei

5.1.4.1. Derivați ai dibenzocicloheptadienei

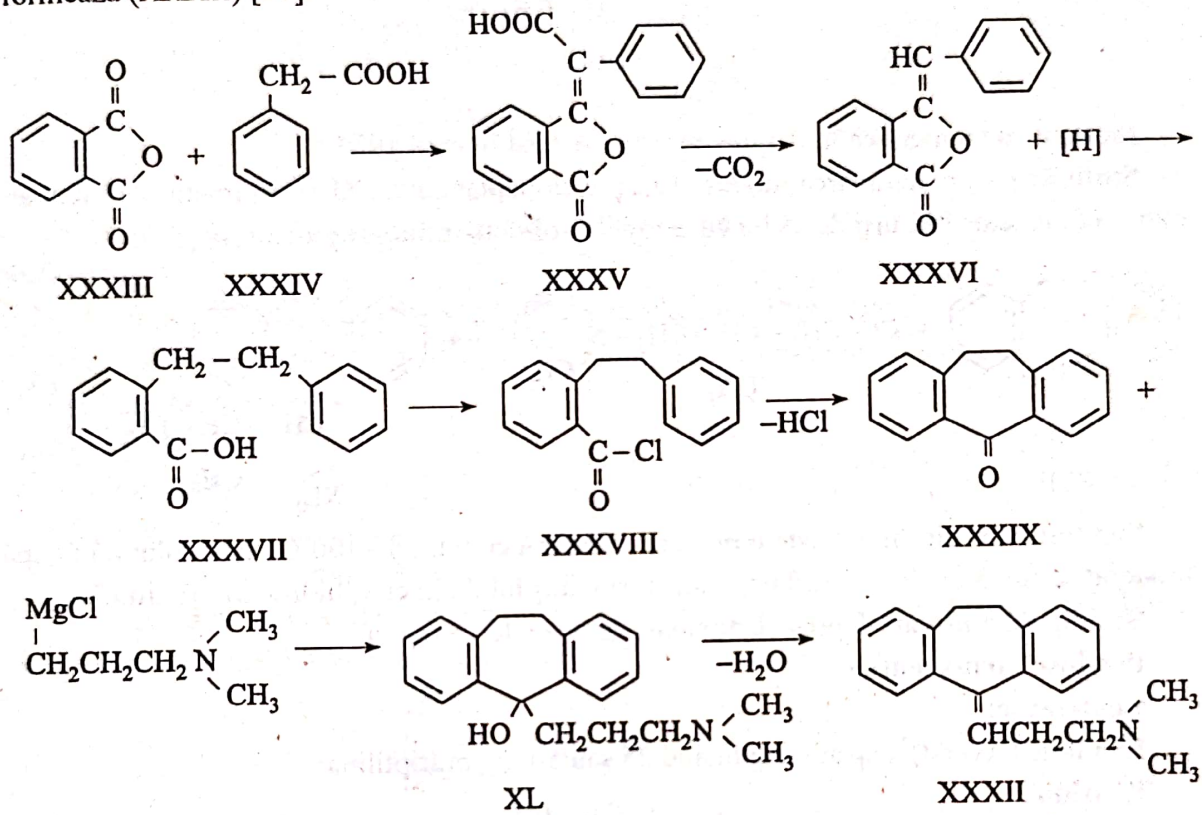
5.1.4.1.1. Amitriptiline (DCI) (FRX) (XXXII)

▶ **10,11-Dihidro-N,N-dimetil-5H-dibenzo | a,d |-cicloheptan-Δ5,γ-propilamina**



XXXII

Sinteză: prin reacționarea anhidridei ftalice (XXXIII) cu acidul fenilacetic (XXXIV) se obține intermediarul (XXXV) care se decarboxilează formând 3-benziliden-ftalida (XXXVI) iar prin hidrogenare conduce la acid 2-fenetilbenzoic (XXXVII); acesta se transformă în clorura acidă (XXXVIII) care se ciclizează la 5H-dibenzo|a,d|-ciclohepten-5-ona (XXXIX) denumită și dibenzosuberona. Prin acțiunea clorurii de dimetilaminopropilmagneziu asupra dibenzosuberonei se obține alcoolul (XL) din care, prin eliminarea unei molecule de apă se formează (XXXII) [37]:



Sub formă de clorhidrat se prezintă ca o pulbere cristalină albă, p.t. 196-7° C, solubilă în apă, alcool, cloroform, insolubilă în eter [64].

Din punct de vedere chimic amitriptilina se aseamănă cu clorprothixen de care se deosebește prin aceea că atomul de sulf este înlocuit cu o grupare etilen și lipsa atomului de clor de pe nucleul triciclic. De imipramin o deosebește lipsa atomului de azot heterociclic, înlocuit cu un atom de carbon care se leagă de catena laterală exociclică ptrin-o dublă legătură.

Manifestă acțiune timoleptică puternică asociată cu un efect sedativ destul de pronunțat și însușiri colinolitice.

Se utilizează în stările depresive anxioase și agitate, pe cale orală inițial 25 mg de două ori/zi, doza crescându-se treptat până la 15-250 mg/zi repartizate în trei prize. După obținerea efectului terapeutic se folosește doza de întreținere de 75-100 mg/zi.

Produse farmaceutice:

*Amitriptilin, drageuri 25 mg; sol. inj., 2,5%/2 ml (Terapia, România);

*Amitriptyline, compr. 25 mg (ab. farmacologico, Italia);

*Apo-amitryptiline, compr., 25 mg, 50 mg (Apotex Toronto, Canada);

Endep;

Equiulibrin (Natrapharm, Köln);

Evlavil;

Laroxyl (Rochel, Genzach-Wyhlen);

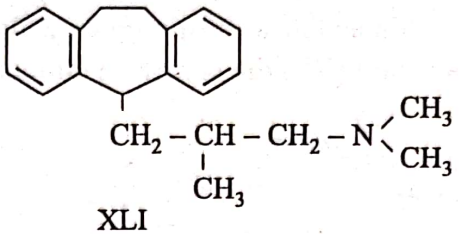
Saroten (Tropon, Köln);

Tryptizol (Froosst Pharma, München).

Scanned with OKEN Scanner

5.1.4.1.2. Butriptyline (DCI) (XLI)

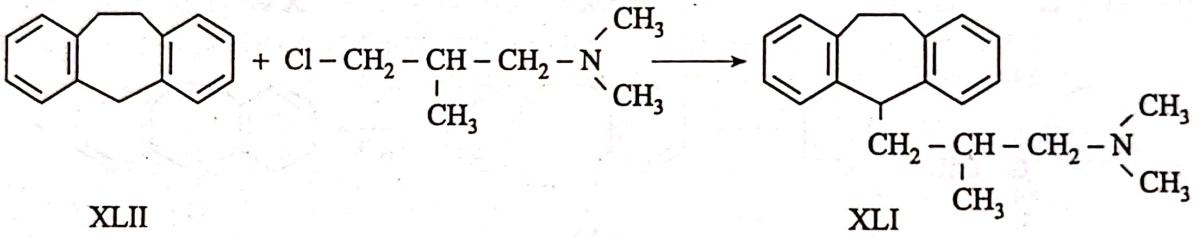
▶ **DL-10,11-Dihidro-N,N,β-trimetil-5H-dibenzo | a,d | -ciclohepten-5-propilamina**



XLI

Introdus în terapeutică în Anglia de firma Ayerst în anul 1975.

Sinteză: prin reacționarea dibenzo | a,e | -cicloheptadienei (XLII) în mediu de xilen anhidru, în prezența hidrurii de sodiu cu 2-metil-3-dimetilaminopropil clorura [35]:



XLII XLI

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 188-190°C, ușor solubilă în apă, moderat solubilă în alcooli alifatici, cloroform, insolubilă în eter, hidrocarburi alifatice.

Se utilizează în stări depresive anxioase în doze de 75 mg/zi.

Produse farmaceutice:

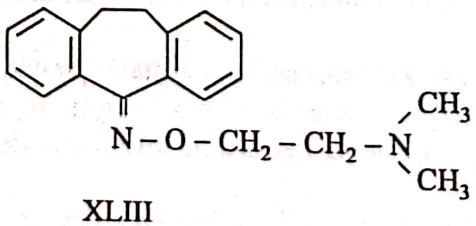
Centrolyse;

Evadene (Ayerst), capsule conținând 25 sau 50 mg butriptilina;

Evasidol.

5.1.4.1.3. Noxiptiline (DCI) (XLIII)

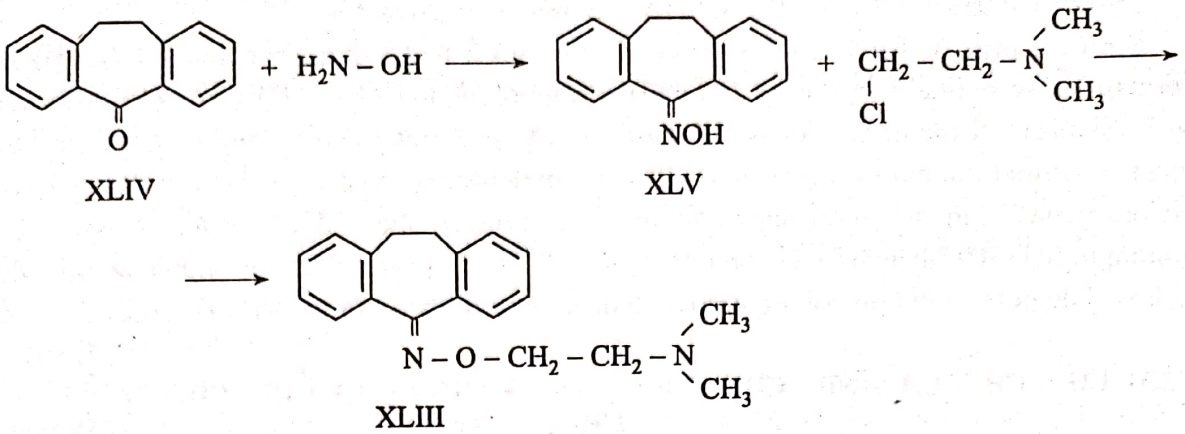
▶ **10,11-Dihidro-5H-dibenzo | a,d | -ciclohepten-5-on-O- | 2-(dimetilamino) etil | oxima**



XLIII

Introdus în terapeutică în 1970, în Germania de firma Bayer sub numele de agedal.

Sinteză: prin reacționarea 5-ceto-10,11-dihidrodibenzo-(a,d)-ciclohpetenei (XLIV) cu hidroxilamina în mediu de piridină se obține 5-oximino-10,11-dihidrodibenzo-(a,d)-ciclopentena (XLV); la tratarea acesteia cu β-dimetilamino-etilclorura în prezența amidurii de sodiu se obține noxiptilina (XLIII) [19]:



XLIV XLV XLIII

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 185-187° C (din amestec etanol-acetat de etil).

Antidepresiv triciclic cu acțiune și utilizări similare amitriptilinei.

Se folosește pe cale orală în doze de 10-150 mg/zi sau intramuscular.

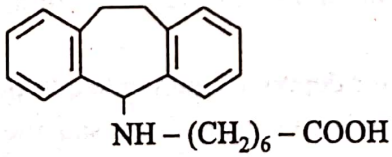
Produse farmaceutice:

Agedal (Bayer);

Dibenzoxine;

Elronon.

Seriei derivaților dibenzocicloheptadienei aparține și medicamentul amineptine (DCI) care din punct de vedere chimic este acid 7-|(10,11-dihidro|5H-diben-zo|a,d|ciclohepten-5-il)amino|heptanoic [23]:



Amineptine

Deosebit de compușii precedenți în locul radicalilor alchilamino-alchil din poziția 5, amineptine conține un rest de acid 7-aminoheptanoic.

Se utilizează ca antidepresiv pe cale orală în doze de 100-200 mg/zi.

Produse farmaceutice:

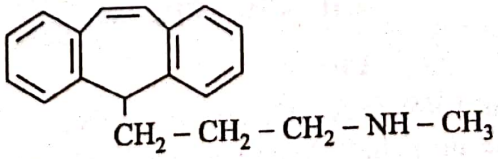
Mancon;

Survector.

5.1.4.2. Derivați ai dibenzocicloheptatrienei

5.1.4.2.1. Protiptyline (DCI) (XLVI)

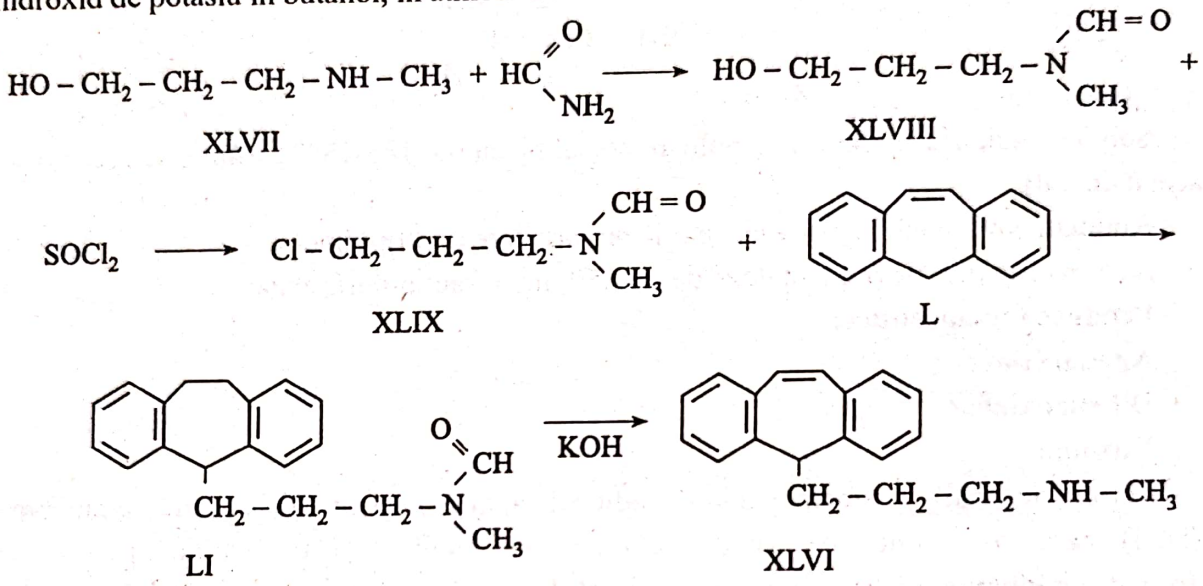
▶ **N-Metil-5H-dibenzo|a,d|-ciclohpeten-5-propilamina**



XLVI

Introdus în terapeutică în 1967 în SUA sub numele de vivactyl.

Sinteză: prin fierberea unui amestec format din 3-metilaminopropanol-1 (XLVII) şi formamidă se obţine 3-(N-formil-N-metil)-aminopropanol-1 (XLVIII) care se transformă în 3-(N-formil-N-metil)-aminopropilclorura (XLIX) prin tratare cu clorură de tionil într-un amestec format din cloroform şi piridina. Prin condensarea (XLIX) cu 5H-dibenzo-|a,d|-cicloheptenă (L) în eter în prezenţa amidurii de potasiu se obţine 5-|3-(N-formil-N-metil)-aminopropil|-5H-dibenzo|a,d|-cicloheptena (LI) care prin refluxare într-o soluţie de hidroxid de potasiu în butanol, în atmosferă de azot se transformă în (XLVI) [20,21]:



Sub formă de clorhidrat, substanţă solidă, cristalină, cu p.t. 169-171°C, solubilă în apă [39].

Se utilizează în tratarea stărilor depresive, numai la adulţi.

Nu se asociază cu inhibitori ai MAO, guanetidina sau alte medicamente hipotensive.

Produse farmaceutice:

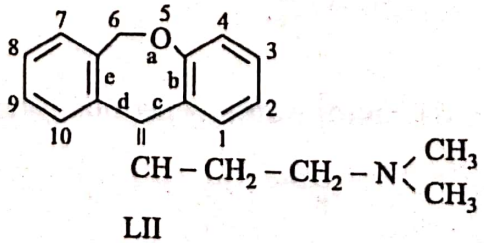
Concordin (Merck Sharp and Dohme, Anglia), comprimate conţinând 5 mg protriptyline clorhidrat;

Vivactil.

5.1.5. Derivaţi ai dibenzoxepinei

5.1.5.1. Doxepin (DCI) (FRX) (LII)

▶ **N,N-Dimetildibenz|b,e|oxepin-Δ11(6H),γ-propilamina**



LII

Introdus în terapeutică în 1969, în Anglia de firma Pfizer.

Sub formă de bază este un lichid uleios conţinând un amestec ai izomerilor "cis" şi "trans" cu $p.f._{0,03}$ 154-157°C, $p.f._{0,02}$ 260-270°C.

Scanned with OKEN Scanner

Ca clorhidrat se prezintă sub formă de cristale cu p.t. 184-186, 188-189°C [65].

Din punct de vedere chimic se deosebeşte de amitriptilină prin prezenţa unui atom de oxigen în nucleul central al sistemului biciclic care conduce la formarea izomerilor "cis" şi "trans". Doxepina este amestecul celor doi izomeri, forma "cis" fiind mai activă decât izomerul "trans".

Se utilizează în tratarea depresiunilor endogene moderate, tensiune psihică, agitaţie, iniţial 50-75 mg/zi, de preferat într-o singură doză, seara, ajungându-se treptat la 300 mg/zi. Se poate administra parenteral intramuscular sau intravenos.

Produse farmaceutice:

Aponal (Galenul, Mannheim), 1 drageu conţine doxepin.HCl 5,65/11,31/28,26 mg corespunzând la 5/10/25 mg doxepina; 1 fiolă conţine doxepin.HCl 28,26 corespunzând la 25 mg doxepina;

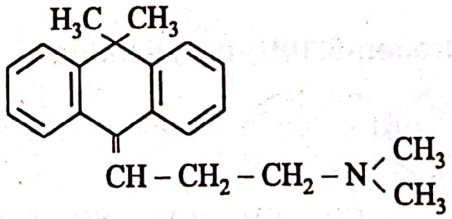
Doxepin, drageuri 28,2 mg; sol. inj., 1,25%/2 ml; 2,50%/2 ml (Terapia, România);

Sinquan (Pfizer, Karlsruhe), o capsulă conţine doxepin.HCl 11,3/28,3/56,5 mg corespunzând la 10/25/50 mg doxepin.

5.1.6. Derivaţi ai antracenului

5.1.6.1. Melitracen (DCI) (LIII)

▶ **9-(3-Dimetilaminopropiliden)-10,10-dimetil-9,10-dihidroantracen**



LIII

Sub formă de clorhidrat, este o pulbere cristalină cu p.t. 245-248°C.

Prezintă proprietăţi antidepresive asemănătoare imipraminei, utilizat în tratarea depresiilor, în special a celor cu simptomatologie psihomotorie.

Se foloseşte pe cale orală, 25-50 mg de trei ori/zi sau intramuscular.

Produse farmaceutice:

Adaptol;

Dixeran;

Thymeol;

Transabun (Promonta, Hamburg): 1 drageu conţine melitracen.HCl 11,25,28,13 mg corespunzând la 10/25 mg melitracen.

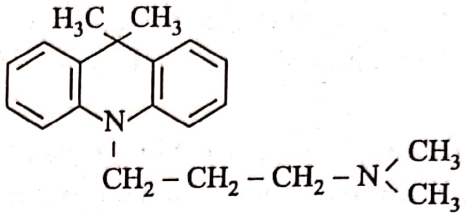
1 fiolă (2 ml) conţine melitracen mesilat 26,6 mg corespunzând la 20 mg melitracen.

Scanned with OKEN Scanner

5.1.7. Derivați ai acridanului

5.1.7.1. Dimetacrine (DCI) (LIV)

▶ **9,9-Dimetil-10-|3-(dimetilamino)propil|-acridan**



LIV

Sub formă de bază liberă este lichid cu p.f.$_i$ 200°C; ca clorhidrat se prezintă sub formă de cristale cu p.t. 151-154°C (din alcool absolut + acetonă).

Antidepresiv triciclic.

Produse farmaceutice:

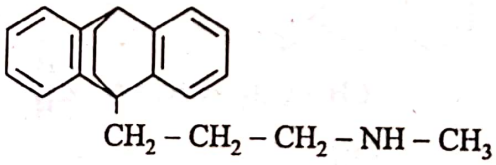
Istonil;

Linostil.

5.1.8. Derivați ai dibenzobiciclooctadienei

5.1.8.1. Maprotiline (DCI) (FRX) (LV)

▶ **N-Metil-9,10-etanoantracen-9(10H)-propilamina**



LV

Sintetizat în 1969.

Ca bază prezintă p.t. 92-94°C iar sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină fină, albă sau aproape albă, fără miros, ușor solubilă în cloroform și metanol, greu solubilă în apă, practic insolubilă în izooctan [64,65] cu p.t. 230-232°C.

Are acțiune antidepresivă prin inhibarea recaptării noradrenalinei, cu efecte sedative mai slabe decât ale amitriptilinei. În plus, prezintă însușiri anxiolitice și antiagresive [40].

Se administrează pe cale orală obișnuit 75 mg/zi repartizat în prize iar după instalarea efectului terapeutic doza se poate micșora la 50 mg/zi, ca tratament de întreținere. Se poate folosi și intravenos.

Produse farmaceutice:

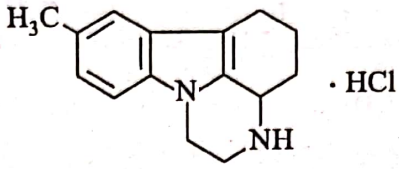
- **Ludiomil**, sol. inj., 2%; fiole 25 mg (Ciba, Elveția);
- **Ludiomil**, compr., 25 mg, 75 mg; sol. inj., 0,5%/5 ml (Sicomed, România);
- **Maprolu-50**, compr. film., 50 mg (Hexal Pharma, Germania).

Scanned with OKEN Scanner

5.1.9. Derivați cu structură tetraciclică

5.1.9.1. Pirlindole (DCI) (LVI)

▶ **2,3,3a,4,5,6-Hexahidro-8-metil-1H-pirazino-[3,2,1-jk]-carbazol clorhidrat**



LVI

Pulbere cristalină, de culoare galben deschis cu slabă tentă verzuie, puțin solubilă în apă.

Medicament cu acțiune antidepresivă obținut de curând, deosebindu-se de alte antidepresive prin structura sa chimică tetraciclică [12,13].

Este un derivat al indolului care se aseamănă structural cu serotonina sau rezerpina.

Se indică bolnavilor cu psihoze maniaco-depresive, pe cale orală, inițial 50-75 mg de două ori/zi cu mărirea treptată a dozei până la 400 mg/zi.

Efectul terapeutic apare la 7-14 zile după instituirea unui tratament cu doze de 150-300 mg/zi.

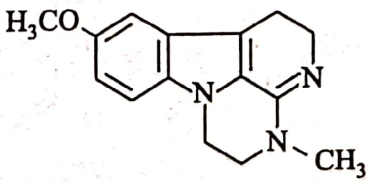
Produse farmaceutice:

Liftil (Casen Fisons, Spania);

Pyrazidol.

5.1.9.2. Metralindole (DCI) (LVII)

▶ **3-Metil-8-metoxi-3H,1,2,5,6-tetrahidropirazino-|1,2,3-a,b|-β-carbolina clorhidrat**



LVII

Pulbere cristalină de culoare albă sau cu tentă crem, solubilă în apă, greu solubilă în etanol.

Aparține antidepresivelor tetraciclice iar ca însușiri farmacologice se apropie de pirlindol.

Se utilizează în tratarea depresiilor de diferite etiologii administrându-se pe cale orală inițial 25-50 mg de 1-2 ori/zi (dimineața și seara), după care se mărește doza până la 250-300 mg/zi. După realizarea efectului terapeutic doza se micșorează treptat.

Produse farmaceutice:

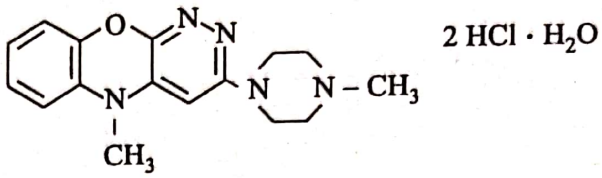
Incazanum, tablete a 25 mg.

Scanned with OKEN Scanner

5.1.10. Derivați cu structuri diverse

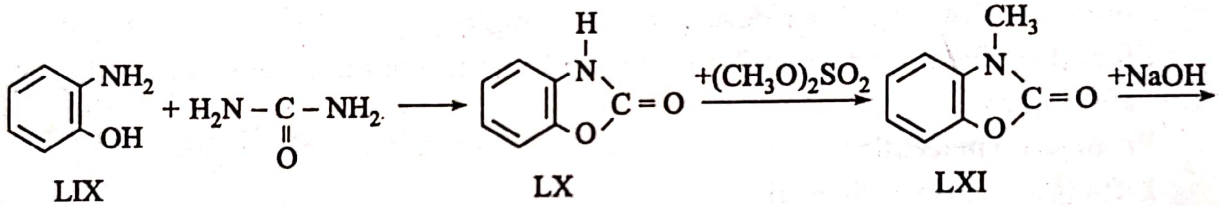
5.1.10.1. Pipofezine (DCI) (LVIII)

▶ **2-(4-Metil-piperazinil)-10-metil-3,4-diazafenoxazina diclorhidrat**

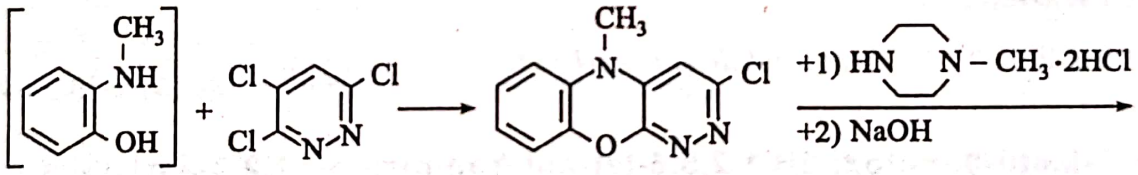


LVIII

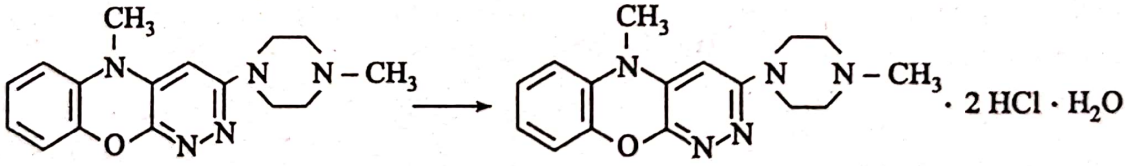
Sinteză: prin reacționarea o-aminofenolului (LIX) cu ureea în prezența HCl se obține benzoxazolona (LX) care se metilează cu sulfat de dimetil la N-metilbenzoxazolona (LXI); la tratarea acesteia cu NaOH se formează sarea de sodiu a N-metil-o-aminofenolului (LXII) care în urma condensării cu 3,4,6-tricloropiridazina (LXIII) se transformă în 2-cloro-10-metil-3,4-diazafenoxazina (LXIV). Prin tratarea compusului (LXIV) cu N-metilpiperazina se obține baza (LXV) din care rezultă apoi diclorhidratul (LVIII) [27,43-44]:



LIX LX LXI



LXII LXIII LXIV



LXV LVIII

Pulbere cristalină, galben-verzuie, solubilă în apă, insolubilă în alcool; pH-ul unei soluții 1,25% este 2,5-3,0.

Azaphenum aparține antidepresivelor cu structură triciclică. Nu manifestă acțiune IMAO. Însușirile timoleptice sunt asociate cu efecte sedative, fiind lipsit de acțiune colinolitică.

Se utilizează în stări asteno-depresive și depresivo-anxioase, depresii de natură organică și somatică, stări depresive ce apar în urma unui tratament îndelungat cu neuroleptice.

Cele mai bune rezultate se obțin în tratarea stărilor depresive ușoare și medii.

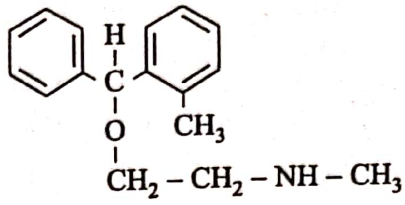
Se administrează pe cale orală inițial 25-50 mg/zi, treptat ajungându-se la 150-200 mg/zi. Durata tratamentului este de 1-1 1/2 luni. După atingerea efectului terapeutic dozele se micșorează treptat, trecându-se la o terapie de întreținere de 25-75 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Azaphenum.

5.1.10.2. *Tofenacin (DCI) (LXVI)*

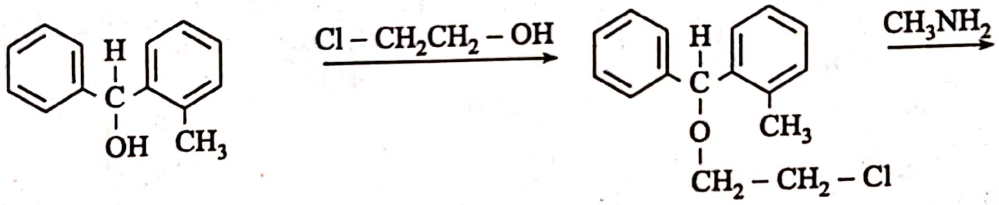
▶ **N-Metil-2-|(o-metil-α-fenilbenzil)oxi|etilamina**



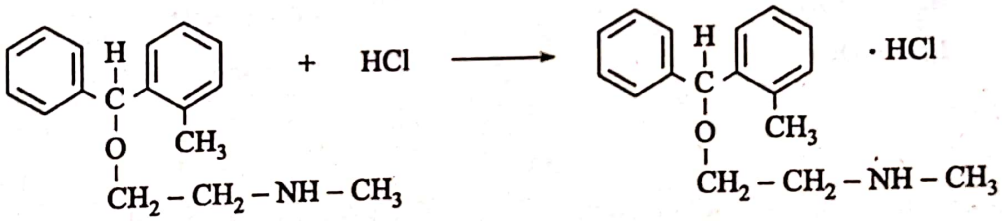
LXVI

Introdus în terapeutică în 1971 în Anglia sub numele de elamol.

Sinteză: prin fierberea unui amestec format din 2-metilbenzhidrol (LXVII), β-cloroetanol şi acid clorhidric concentrat se obţine β-cloretil-2-metilbenzhidril eterul (LXVIII) care la tratare cu metilamină se transformă în N-metilaminoetil-2-metil-benzihidril eterul (LXVI). Clorhidratul (LXIX) se obţine cu un randament de 78 % prin tratarea (LXVI) în soluţie eterică cu o soluţie de acid clorhidric în eter [32]:



LXVII LXVIII



LXVI LXIX

Sub formă de bază este un lichid cu p.f. 139-143°C iar clorhidratul se prezintă ca o pulbere cristalină cu p.t. 147-148°C [65].

Se utilizează în tratarea depresiilor în doze de 80 mg/zi.

Produse farmaceutice:

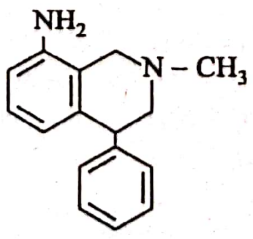
Demethylorphenadrina;

Elamol (Brocades-Anglia), capsule a 80 mg;

Tolfacine.

5.1.10.3. *Nomifensine (DCI) (LXX)*

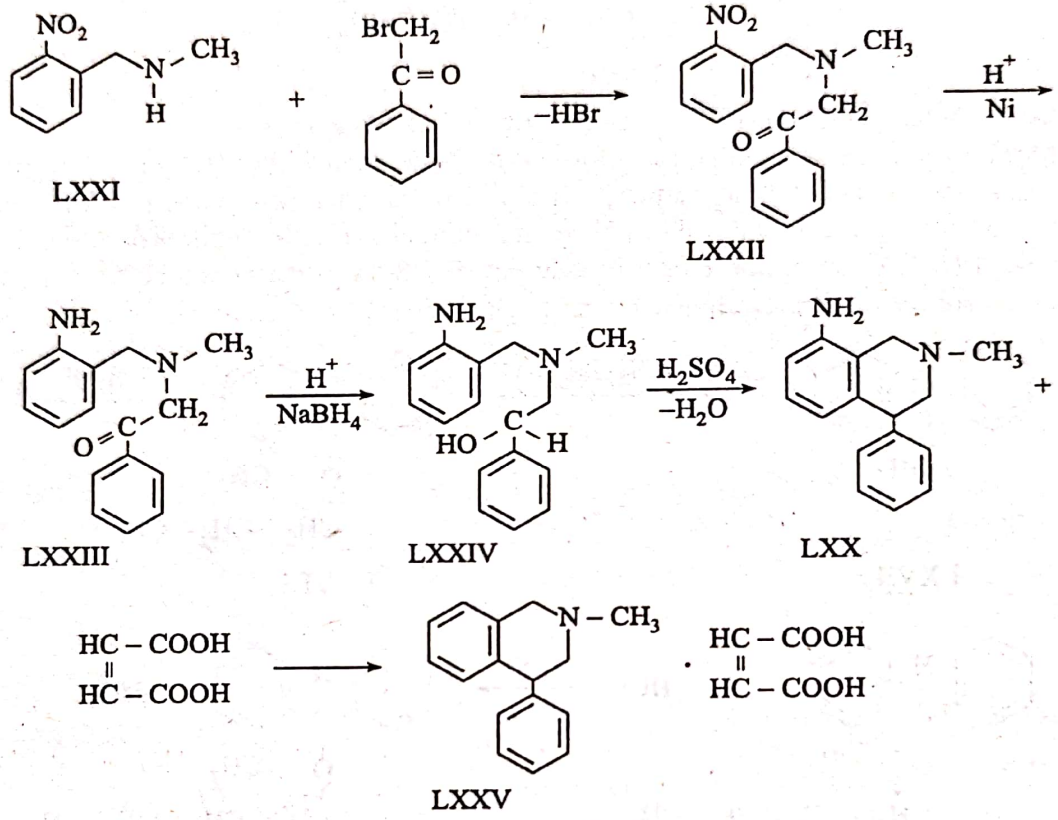
▶ **8-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-4-fenilizochinolina**



LXX

Introdus în terapeutică în 1976 de firma Hoechst în Germania.

Sinteză: prin reacționarea (2-nitrobenzil)-metilaminei (LXXI) cu bromacetofenona se obține intermediarul (LXXII) care prin reducerea grupării $-NO_2$ se transformă în amina (LXXIII). Gruparea cetonică din structura compusului (LXXIII) se reduce cu borohidrură de sodiu la alcoolul (LXXIV) care în prezența H_2SO_4 se ciclizează la 1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-4-fenil-8-amino-izochinolina (LXX). Prin tratarea bazei (LXX) cu acid maleic se obține maleatul (LXXV) cu p.t. 199-201°C (din etanol) [61]:



LXXI LXXII LXXIII LXXIV LXX LXXV

Ca bază este o substanță solidă cu p.t. 179-181°C iar sub formă de maleat se prezintă ca o pulbere cristalină cu p.t. 199-210°C (etanol) [65].

Puternic antidepresiv prin împiedicarea recaptării noradrenalinei şi dopaminei în structurile sinaptice. Se utilizează după mese în doze zilnice de 50-75 mg, ce pot fi crescute la maximum 150-200 mg.

Produse farmaceutice:

Alival;

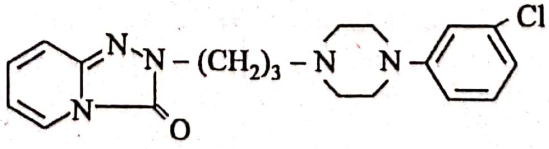
Anametrin;

Meritol;

Psicronizer (Hoechst, Italia Sud), capsule a 25, 50 sau 100 mg.

5.1.10.4. Trazodone (DCI) (LXXVI)

▶ **2-|3-|4-(m-Clorofenil)-1-piperazinil|propil|-S-triazolo-|4,3-a|piridin-3(2H)-ona**



LXXVI

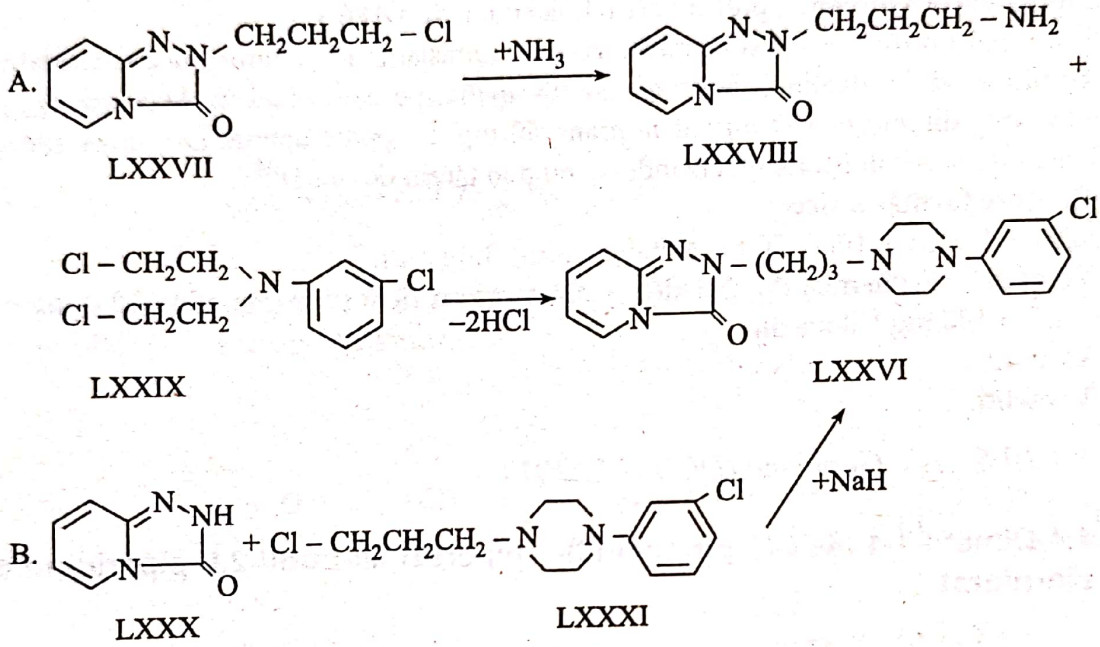
Introdus în terapeutică în Italia în 1973 sub numele de trittico.

Scanned with OKEN Scanner

Sinteză:

A: prin reacționarea în tub închis a 2-(γ-cloropropil)-s-triazolo-|4,3-a|-piridin-3-onei (LXXVII) cu amoniac în soluție alcoolică se obține 2-(γ-aminopropil)-s-triazolo-|4,3-a|-piridin-3-ona (LXXVIII); la tratarea acesteia cu N-bis-cloroetil-m-cloroanilina (LXXIX) se formează (LXXVI);

B: condensarea s-triazolo-|4,3-a|-piridin-3-onei (LXXX) cu 1-(3-cloropropil)-4-m-clorofenilpiperazina (LXXXI) în prezența NaH conduce la formarea (LXXVI). Prin tratarea bazei (LXXVI) în soluție eterică cu acid clorhidric se obține clorhidratul corespunzător cu p.t. 223°C [63]:



Cristale cu p.t. 86-87°C, pKa (etanol 50 %): 6,14.

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină albă, fără miros, cu p.t. 223°C; spectrul UV_{max} (apă): 211, 246, 274, 312 nm (ε 50100, 11730, 3840, 3840) [65].

Acționează ca inhibitor selectiv al receptorilor 5HT [34,40,55].

Se utilizează ca antidepresiv pe cale orală, inițial în doză zilnică de 100-150 mg, după o săptâmână putându-se administra 300 mg iar în cazurile grave 600 mg/zi.

Se poate utiliza şi intravenos, 50-100 mg o dată sau de ouă ori/zi sub formă de infuzie.

Produse farmaceutice:

Desyrel;

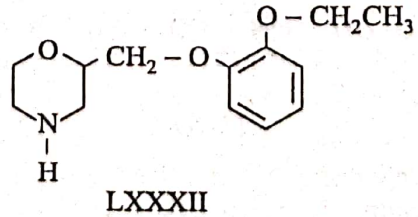
Manegan;

Thombran (Thomal, Biberach), o tabletă filmată sau o capsulă conțin 100/50/25 mg trazodon. HCl; o fiolă (5 ml) conține trazodon.HCl 50 mg;

Trittico.

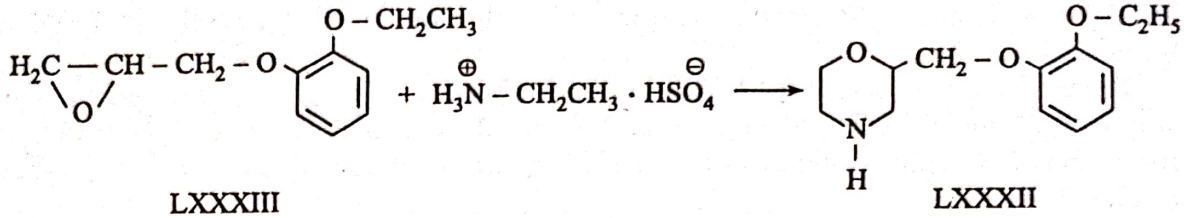
5.1.10.5 Viloxazine (DCI) (LXXXII)

▶ **2-|(o-Etoxifenoxi)metil|morfolina**



LXXXII

Sinteză: prin reacționarea 1,2-epoxi-3-(o-etoxifenoxi)-propanului (LXXXIII) cu 2-aminoetilhidrogensulfat în prezența hidroxidului de sodiu într-un solvent hidroalcoolic[28, 51]:



LXXXIII LXXXII

Sub formă de clorhidrat, pulbere cristalină cu p.t. 185-186°C.

Este antidepresiv fără însușiri anticolinergice, antihistaminice, neuroleptice sau sedative.

Se utilizează în afecțiuni depresive de tip apatic, pe cale orală în doză medie zilnică 100-154 mg, dimineața 100 mg iar la prânz 50 mg. Se poate ajunge la o doză zilnică de 400 mg, ultima administrare efectuându-se nu mai târziu de ora 18^{00}.

Produse farmaceutice:

*__Emovit__, compr. film., 50 mg (Pharmachim, Bulgaria);

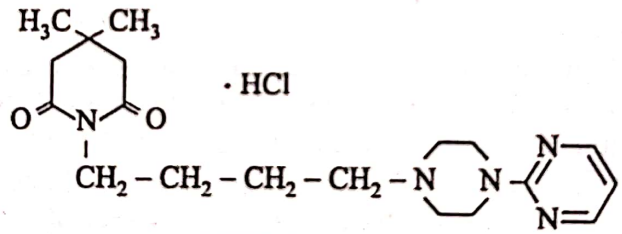
Vivalan (ICI-Pharma, Plankstadt), 1 tabletă sau o fiolă (5 ml) conțin 115,4 mg corespunzând la 100 mg Viloxazin.

Vicilan;

Vivarint.

5.1.10.6 Gepirone (DCI) (LXXXIV)

▶ **4,4-Dimetil-1-1-/4-/4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil/-butil/-2,6-piperidindiona clorhidrat**



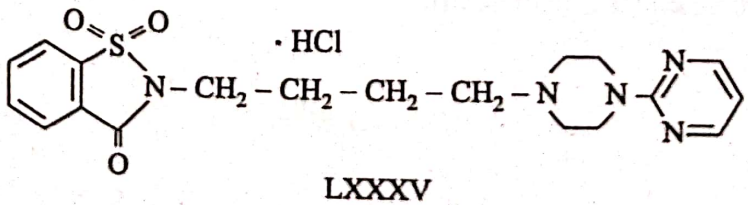
LXXXIV

Asemănător din punct de vedere structural medicamentelor anxiolitice buspirone și ipsapirone, gepirone este un derivat pirimidinil-piperazinic.

Studiile clinice efectuate până în prezent îl recomandă ca un foarte bun antidepresiv [33].

5.1.10.7. Ipsapirone (DCI) (LXXXV)

▶ **2-/4-/4-(2-Pirimidinil)-(piperazinil)butil/-1,2-benzizotiazolin-3-ona-1,1-dioxid clorhidrat**



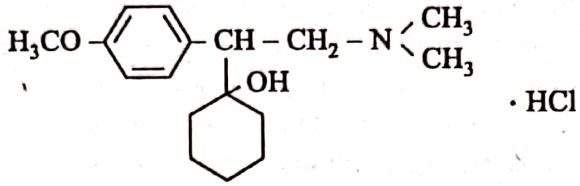
LXXXV

A fost introdus în terapeutică în 1988.

Antidepresiv cu timp de înjumătățire foarte scurt [33].

5.1.10.8 *Venlafaxine (DCI (LXXXVI)*

▶ **1-/2-(Dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)-etil/ciclohexanol clorhidrat**

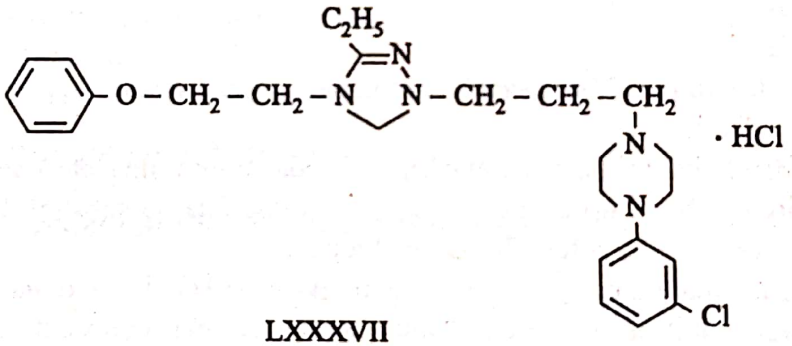


LXXXVI

Derivat al fenetilaminei cu însuşiri antidepresive cu efecte secundare minime, a fost introdus în terapeutică în 1989 [33].

5.1.10.9. *Nefazadone (DCI) (LXXXVII)*

▶ **1-/3-/4-(m-Clorofenoxi)-1-piperazinil/propil/-3-etil-4-(2-fenoxietil)-Δ^2-1,2,4-triazolin-5-ona monoclorhidrat**

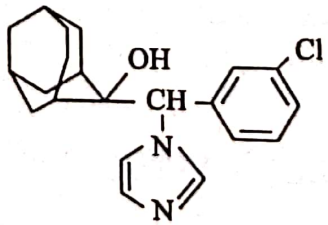


LXXXVII

Derivat fenilpiperazinic analog al trazodonei, antagonist al recaptării serotoninei, blocant al receptorilor 5HT, utilizat ca antidepresiv [33].

5.1.10.10. *Hoe 249 (LXXXVIII)*

▶ **(+)-1-1-/(3-Clorofenil)(2-hidroxiadamantan-2-il/-imidazol**



LXXXVIII

Sintetizat în 1986 de K. D. Kampe şi H. Siegel (Hoechest AG) şi selecţionat dintr-o serie de derivaţi ai 1-(2-hidroxi-1-feniletil)-imidazolului ca antidepresiv deosebit de activ.

În experimentări de laborator Hoe 249 manifestă acţiune antidepresivă echipotentă nomifensinei (LXX) fiind şi anticonvulsivant. Ca mecanism de acţiune împiedică recaptarea noradrenalinei şi dopaminei din structurile sinaptice fără a influenţa serotonina [1].

Scanned with OKEN Scanner

5.2. TIMERETICE

Sunt cunoscute şi sub numele de IMAO (inhibitori ai monoaminei oxidazei).

În 1957 experimentându-se clinic un derivat al hidrazidei acidului izonicotinic, 2-izopropil-1-izonicotinoilhidrazina, ca tuberculostatic mai puţin toxic, la bolnavii trataţi s-a constatat instalarea unei stări generale de euforie şi excitaţie. Substanţa cercetată s-a dovedit utilă ca antidepresiv şi a fost introdusă în practica psihiatrică sub numele de iproniazid, fiind primul reprezentant al unei noi grupe de medicamente antidepresive-inhibitorii MAO.

După iproniazid au fost sintetizaţi şi alţi derivaţi cu structură chimică apropiată: fenelzin, nialamid şi altele cu acelaşi mecanism de acţiune - inhibarea MAO.

Deşi se caracterizează prin importante efecte secundare, datorate însuşi mecanismului de acţiune, aceşti derivaţi continuă să fie utilizaţi în terapeutică, deoarece, în unele forme de depresie, în special în aşa numitele depresii atipice, aceste medicamente prezintă efecte terapeutice în cazurile de rezistenţă la utilizarea altor antidepresive.

În ultimii ani au fost sintetizaţi derivaţi cu selectivitate de acţiune crescută, la a căror obţinere un rol important l-au avut realizările din biochimie şi farmacologie privind structura şi funcţiile MAO.

Astfel, s-a stabilit că există cel puţin două tipuri de MAO:

1. MAO tip A;
2. MAO tip B.

MAO tip A dezaminează în special serotonina şi noradrenalina iar MAO tip B-2-feniletilamina, benzilamina.

Inhibitorii MAO din prima generaţie (iproniazida, transamina etc.) se caracterizează printr-un efect ireversibil şi lipsa selectivităţii de acţiune faţă de substrat, blocând în mod egal dezaminarea oxidativă a diferitelor amine biogene.

Actualmente de mare interes se bucură inhibitorii MAO din a doua generaţie, care acţionează tot ireversibil, însă selectiv. Dintre aceştia cei mai cunoscuţi sunt clorgilin şi selegilin [25,50]. Primul este inhibitor clasic al MAO tip A, cel de-al doilea, inhibitor al MAO tip B.

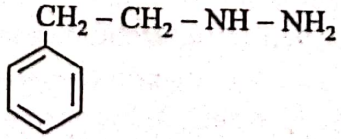
Inhibitorii MAO din a treia generaţie acţionează reversibil şi selectiv, blocând dezaminarea diferitelor amine biogene. Acestei categorii aparţin unii derivaţi ai oxazolidinonei (toloxatone, almoxatone), benzamidei, compuşilor policiclici.

Descoperirea tipurilor diferite de MAO şi evidenţierea posibilităţilor diferite de acţiune asupra activităţii enzimei (ireversibil şi reversibil, selectiv şi neselectiv) a stimulat sinteza şi studierea de noi inhibitori MAO, cât mai adecvaţi utilizărilor clinice.

5.2.1. Derivaţi ai hidrazinei

5.2.1.1. Phenelzine (DCI) (LXXXIX)

▶ **Fenetilhidrazina**



LXXXIX

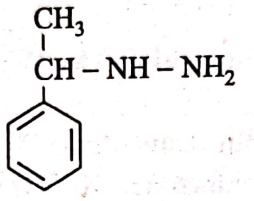
Sub formă de sulfat acid este o pulbere albă, solubilă în apă.

Scanned with OKEN Scanner

Clorhidratul este o substanță cristalină cu p.t. 174°C.
Introdus în terapeutică în 1959 ca inhibitor al MAO util în tratarea stărilor depresive.
Efecte secundare: hipotensiune, constipație și edeme.
Produse farmaceutice:
Nardil.

5.2.1.2. Mebanazine (DCI) (XC)

▶ **α-Metilbenzilhidrazina**

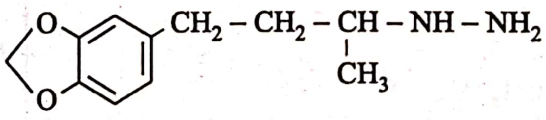


XC

Lichid, practic insolubil în apă, alcool, eter.
Ca fosfat este substanță solidă cu p.t. 150°C.
Inhibtor al MAO utilizat în tratarea depresiilor.
Produse farmaceutice:
Actomol (ICI Pharmaceuticals, Anglia).

5.2.1.3. Safrazine (XCI)

▶ **1-Metil-3-(3,4-metilen-dioxifenil)-propilhidrazina**

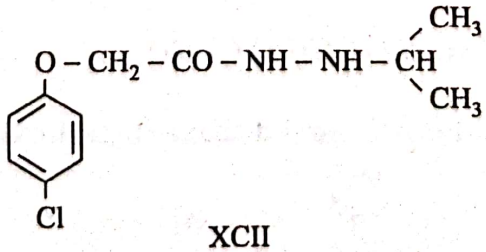


XCI

Inhibitor MAO utilizat în tratarea depresiilor.
Produse farmaceutice:
Safra (Japonia).

5.2.1.4. Iproclozide (DCI) (XCII)

▶ **2-Izopropil hidrazida acidului (p-clorofenoxi)acetic**



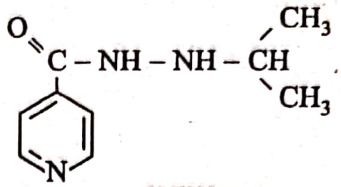
XCII

Cristale cu p.t. 93-94°C.
Inhibitor al MAO cu acțiune și utilizări asemănătoare cu phenelzina.
Produse farmaceutice:
Sursum (Belgia).

Scanned with OKEN Scanner

5.2.1.5. *Iproniazid (DCI) (XCIII)*

▶ **2-Izopropilhidrazida acidului izonicotinic**

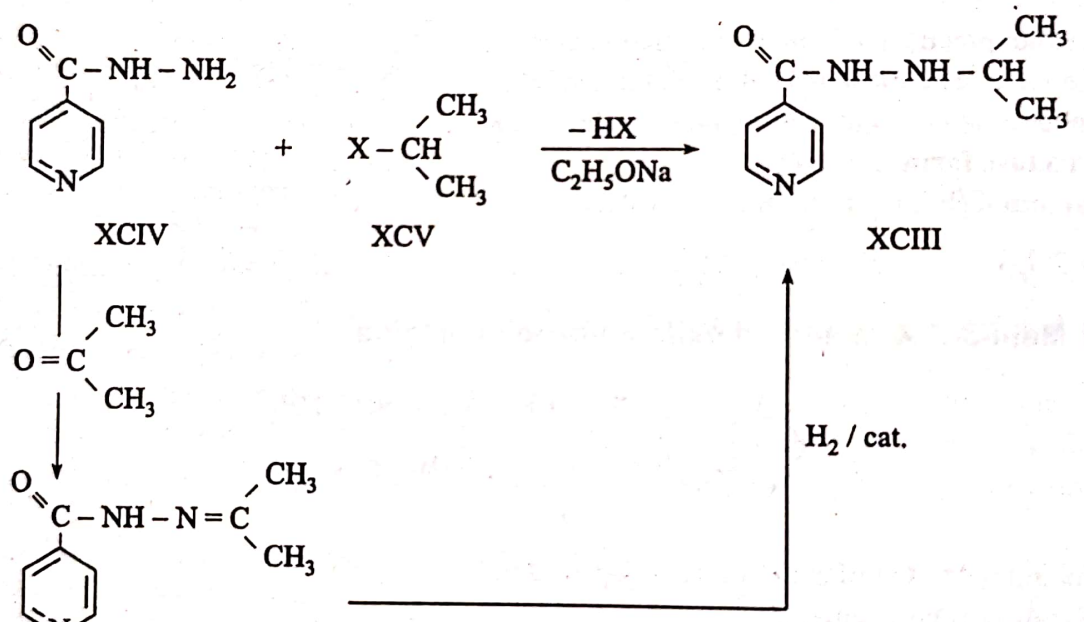


XCIII

Sinteză:

A: tratarea hidrazidei acidului izonicotinic (XCIV) cu halogenură de izopropil (XCV) în prezența etoxidului de sodiu;

B: reacționarea hidrazidei acidului izonicotinic (XCIV) cu acetonă, urmată de reducerea catalitică a aceton-izonicotinoil-hidrazonei (XCVI) formate:



XCIV XCV XCIII

XCVI

Pulbere cristalină cu p.t. 112,5-113,5°C.

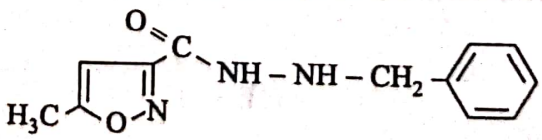
Se utilizează ca antidepresiv în doze de 50-150 mg/kg.

Produse farmaceutice:

Marsilid.

5.2.1.6. *Isocarboxazid (DCI) (XCVII)*

▶ **2-Benzilhidrazida acidului 5-metil-3-izoxazolcarboxilic**



XCVII

Cristale cu p.t. 105-106°C, fără gust, foarte puțin solubile în apă fierbinte (0,05 %), ceva mai solubile (1-2 %) în etanol 95 %, glicerină, propilenglicol.

Scanned with OKEN Scanner

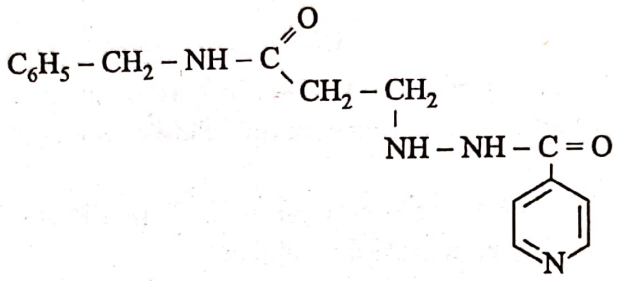
Se utilizează în doze de 10-40 mg/zi în stări depresive.

Produse farmaceutice:

Marplan (Roche, Anglia), comprimate conținând 10 mg isocarboxazid.

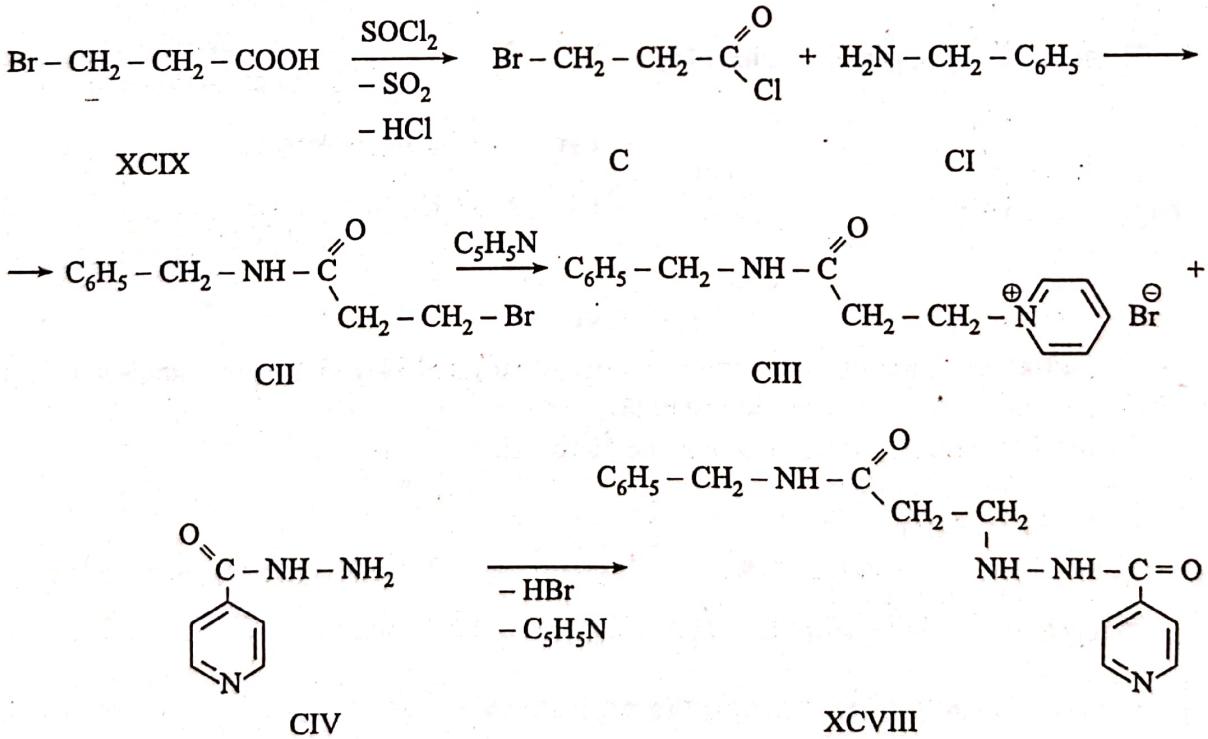
5.2.1.7. Nialamide (DCI) (XCVIII)

▶ **2-|(2-Benzilcarbamoil)etil|hidrazida acidului izonicotonic**



XCVIII

Sinteză: prin tratarea acidului β-bromopropionic (XCIX) cu clorura de tionil se obține clorura acidă corespunzătoare (C) care formează cu benzilamina (CI) N-benzil-β-bromo-propionamida (CII); aceasta cu ajutorul piridinei se transformă în sarea de piridiniu (CIII) iar apoi la tratarea cu hidrazida acidului izonicotinic (XCIV) se obține nialamida (XCVIII):



Cristale cu p.t. 152-153°C, puțin solubile în apă, ușor solubile în solvenți acizi.

Se utilizează în practica psihiatrică în stări depresive de diferite etiologii, pe cale orală (după mese) inițial în doze de 0,05-0,075 g/zi, iar dacă este cazul dozele pot fi mărite până la 200-350 mg/zi. Efectul terapeutic se instalează după 7-14 zile de tratament .

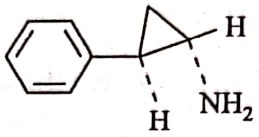
Produse farmaceutice:

Niamid (Pfizer).

5.2.2. Derivați ai ciclopropilaminei

5.2.2.1. Tranylcypromine (DCI) (CV)

▶ **(±)-trans-2-Fenilciclopropilamina**



CV

Sub formă de clorhidrat: cristale cu p.t. 164-166°C (din acetat de etil-eter).

Ca sulfat: cristale solubile în apă, foarte puțin solubile în alcool, eter; practic insolubile în cloroform.

A fost sintetizat în 1948 ca anlog al amfetaminei. Ca medicament IMAO a fost introdus în 1961 în tratarea bolnavilor cu depresiuni psihice.

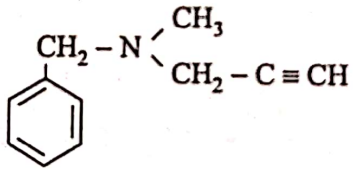
Produse farmaceutice:

Parnate (Röhm Pharma, Darmstadt), o tabletă conține 6,85 mg tranylcyprominsulfat.

5.2.3. Derivați ai propargilaminei

5.2.3.1. Pargyline (DCI) (CVI)

▶ **N-Metil-N-2-propinilbenzilamina**



CVI

Clorhidratul se prezintă sub formă de cristale cu p.t. 154-155°C (din etanol-eter), ușor solubile în apă; soluția apoasă este instabilă.

Ca antidepresiv se utilizează în doze de 50 mg/zi.

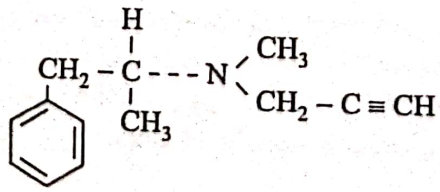
Produse farmaceutice:

Eudatine (Belgia);

Eutonyl (Abbott, Anglia, SUA).

5.2.3.2. Selegiline (DCI) (CVII)

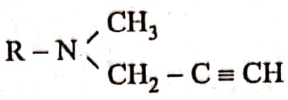
▶ **(R)-(-)-N,α-Dimetil-N-2-propinilfenetilamina**



CVII

Vezi antiparkinsoniene.

Au fost sintetizați derivați ai N-alchil-metilpropargilaminei de forma



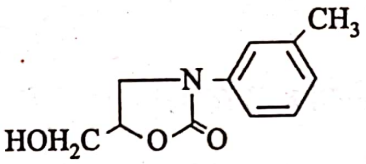
care sunt inhibitori selectivi ireversibili ai MAO-B [56].

Unii dintre acești compuși, pe lângă remarcabile însușiri antidepresive prezintă toxicitate scăzută fiind utili în tratarea unor afecțiuni neuropsihice.

5.2.4. Structuri diverse

5.2.4.1. Toloxatone (DCI) (CVIII)

▶ **5-(Hidroximetil)-3-m-tolil-2-oxazolidinona**

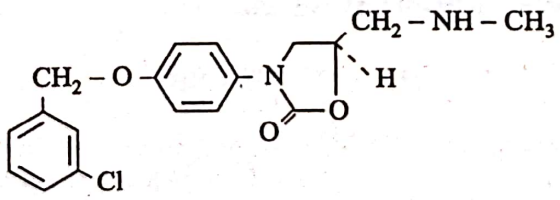


CVIII

Antidepresiv care acționează prin inhibarea reversibilă a monoaminoxidazei tip A.
Se administrează în doze de 600 mg/zi.
Produse farmaceutice:
Humoryl (Delalande, Franța).

5.2.4.2. Almoxatone (DCI) (CIX)

▶ **(+)-(R)-3-|p-|(m-Clorobenzil)oxi|fenil|-5-|(metilamino)metil|-2-oxazolidinona**

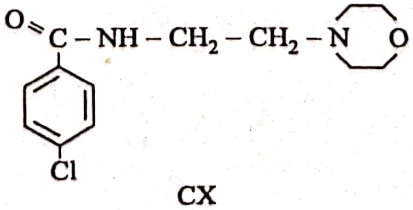


CIX

Antidepresiv prin inhibarea MAO.

5.2.4.3. Moclobemide (DCI) (CX)

▶ **p-Cloro-N-|2-(4-morfolinil)etil|-benzamida**



CX

Antidepresiv prin inhibarea reversibilă a monoaminoxidazei tip A.

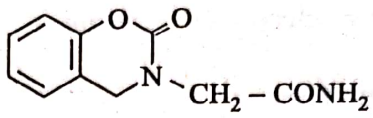
Este superioară amitriptilinei prin acțiune dar și prin lipsa efectelor secundare. Nu au fost înregistrate crize hipertensive în urma utilizării moclobemidei.

Scanned with OKEN Scanner

Se foloseşte în tratarea diferitelor forme de depresii [33].
Produse farmaceutice:
Auroxix (Roche, Elveţia)

5.2.4.4. Caroxazone (DCI) (CXI)

▶ **2-Oxo-2H-1,3-benzoxazin-3-(4H)-acetamida**

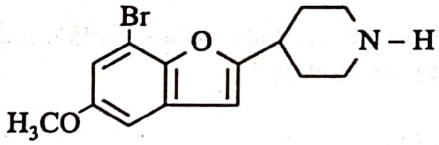


CXI

Substanţă solidă cu p.t. 203-205°C.
A fost sintetizat în 1968 de L. Bernardi.
Se utilizează pe cale orală în tratarea depresiilor.
Produse farmaceutice:
Surodil.

5.2.4.5. Brofaromine (DCI) (CXII)

▶ **4-(7-Bromo-5-metoxi-2-benzofuranil)piperidina**

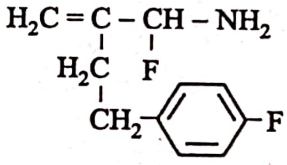


CXII

Inhibitor specific reversibil al MAO-A, utilizat ca antidepresiv fără a se înregistra efecte secundare [33].

5.2.4.6. MDL-72974 (CXIII)

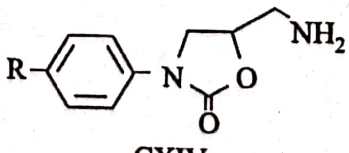
▶ **(E)-2-(4-Fluorofenetil)-3-fluoroalilamina**



CXIII

(E)-2-(4-Fluorofenetil)-3-fluoroalilamina este un puternic inhibitor al MAO-B, mult mai activ decât deprenyl, fiind recomandat în tratarea parkinsonismului [57].

Unii derivaţi ai 4-(aminometil)-1-aril-2-pirolidinonei de forma (CXIV) în funcţie de natura radicalului R manifestă pronunţate însuşiri de inhibare a MAO-B. Este o nouă clasă de compuşi chimici din care s-ar putea obţine medicamente antidepresive [14].



CXIV

Însuşiri antidepresive prin inhibarea MAO au fost evidenţiate şi în seria unor derivaţi ai 7,8-diazabiciclo/4,3,0/nonan-6-onei [4].

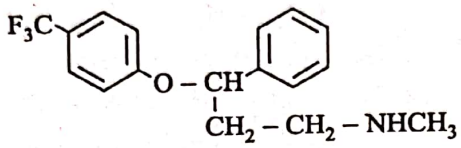
Scanned with OKEN Scanner

5.3. INHIBITORI SELECTIVI AI RECAPTĂRII SEROTONINEI

Sunt medicamente antidepresive aparţinând unor structuri chimice diverse, introduse de curând în terapeutică [3, 8-9, 33, 41].

5.3.1. Fluoxetine (DCI) (CXV)

▶ **(+)-N-Metil-3-fenil-3-/α,α,α-trifluoro-p-tolil)oxi/propilamina**



CXV

Este primul medicament antidepresiv care acţionează prin blocarea recaptării serotoninei introdus în terapeutică [3,41].

Conţine în structură radicalul propilaminic întâlnit la majoritatea antidepresivelor triciclice.

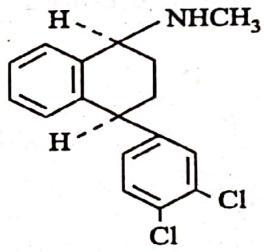
Se utilizează ca antidepresiv, pe cale orală, în doze de 20-80 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Prozac.

5.3.2. Sertraline (DCI) (CXVI)

▶ **4-(3,4-Diclorfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina clorhidrat**



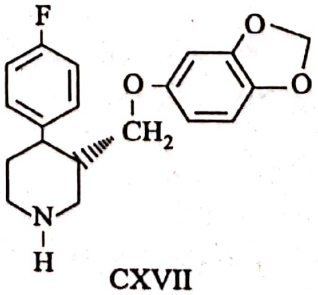
CXVI

Acţiunea de inhibare a recaptării serotoninei este de câteva ori mai intensă şi mai specifică comparativ cu fluoxetine şi clorimipramina [33, 41].

Se utilizează obişnuit în doze de 50 mg/zi, în funcţie de răspunsul terapeutic putându-se ajunge până la 200 mg pe zi [33].

5.3.3. Paroxetine (DCI) (CXVII)

▶ **3-/(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)metil/-4-(4-fluorofenil)-piperidina**



CXVII

Scanned with OKEN Scanner

Derivat al fenilpiperidinei a cărui selectivitate de inhibare a recaptării serotoninei este mult mai mare comparativ cu fluoxetine, sertraline şi fluvoxamine [8, 33, 41].

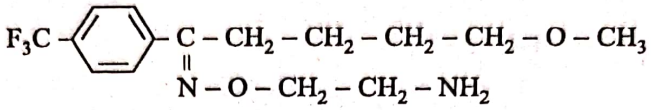
Se indică în tratarea depresiilor, obişnuit în doze unice de 20-30 mg pe zi [33].

Produse farmaceutice:

Aropax.

5.3.4. Fluvoxamine (DCI) (CXVIII)

▶ **(E)-O-(2-Aminoetil)oxima-5-metoxi-4'-(trifluorometil)valerofenonei**



CXVIII

Se deosebeşte din punct de vedere chimic de clovoxamină prin faptul că atomul de clor de pe nucleul aromat este înlocuit cu gruparea trifluorometil [9].

Se indică în special în tratarea depresiilor, inițial în doze de 100 mg/zi, putându-se ajunge până la 300 mg pe zi [33,41].

Produse farmaceutice:

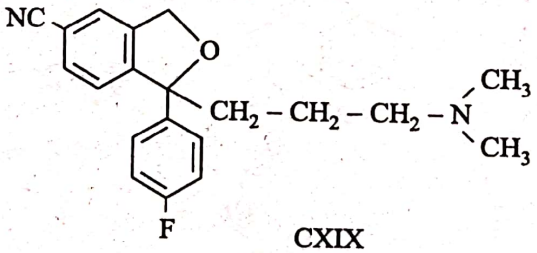
Faverin;

Fevarin;

Floxyfral.

5.3.5. Citalopram (DCI) (CXIX)

▶ **1-3/-(Dimetilamino)propil/1-(p-fluorofenil)-5-ftalancarbonitril**

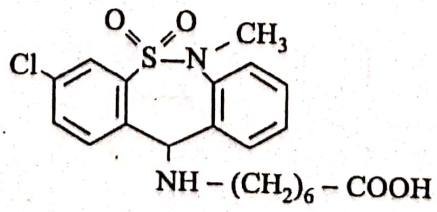


CXIX

Inhibitor selectiv al recaptării serotoninei având în structură radicalul N,N-dimetil-aminopropil specific antidepresivelor triciclice [33]. Este antidepresiv mult mai activ decât mianserina.

5.3.6. Tiameptine (DCI) (CXX)

▶ **Acid-7-/(3-cloro-6,11-dihidro-6-metildibenzo/c,f/1,2/tiazepin-11-il)amino/heptanoic-S,S-dioxid**



CXX

Dibenzotiazepină asemănătoare din punct de vedere structural cu amineptine, prezentând acțiune selectivă de inhibare a recaptării serotoninei. Se indică în tratarea diferitelor forme de depresii [33].

5.4. DERIVAȚI AI LITIULUI

La sfârşitul anilor '40, începutul anilor '50, s-a stabilit că preparatele conținând litiu sunt utile în tratarea psihozelor maniaco-depresive.

S-a stabilit că ionii de litiu influențează transportul prin membrană a sărurilor de sodiu în celulele nervoase, deoarece litiul funcționează ca antagonist al ionilor de sodiu. Sub influența ionului de litiu se intensifică procesul de dezaminare intracelulară a noradrenalinei şi se micşorează cantitatea de noradrenalină liberă care acționează asupra adrenoreceptorilor din creier. În doze mai mari litiul diminuă conținutul în serotonină al creierului.

5.4.1. Carbonat de litiu (FRX) (CXXI)

Li_2CO_3

CXXI

Produsul oficinal este o pulbere albă, uşoară, fără miros, cu gust leşietic, puțin solubil în apă, foarte greu solubil în alcool.

Se conservă în vase bine închise.

Se foloseşte în mania acută sau stări depresive, pe cale orală, după mese, în doze care se stabilesc individual (1-2g), controlându-se litemia, săptămânal în prima lună, iar apoi mai rar. Litemia trebuie să aibă valori cuprinse între 1,2-1,6 mEq/l. La concentrații mai mici de 0,6 mEq/l nu se instalează efectul terapeutic iar la concentrații mai mari pot apărea efectele toxice.

Produse farmaceutice:

***Carbonat de litiu**, compr., 450 mg (Sicomed, România);

Hypnorex (Delalande, RFG), comprimate conținând 400 mg carbonat de litiu retardat;

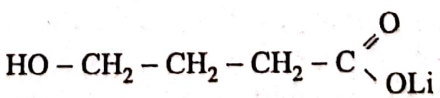
Lithium carbonicum, compr., 250 mg (Polfa, Polonia);

Micalitum, capsule conținând 400 mg Li_2CO_3 sub formă de microcapsule.

Spectrul acțiunii este cel al Li_2CO_3 prezentând avantajul realizării unei litemii constante şi a unui efect profilactic şi terapeutic mai pronunțat comparativ cu Li_2CO_3 neretardat. Se utilizează per os după mese, inițial două capsule pe zi, după care se poate ajunge la 4-5 capsule/zi. După realizarea efectului terapeutic dozele se micşorează treptat.

Se conservă în flacoane la loc uscat.

5.4.2. Oxibutirat de litiu (CXXII)



CXXII

Pulbere cristalină albă sau cu tentă crem, uşor solubilă în apă, greu solubilă în alcool, pH-ul unei soluții apoase 20 % este 8,5-9,5.

Din punct de vedere chimic este analogul oxibutiratului de sodiu.

Comparativ cu carbonatul de litiu este mai puțin toxic şi mult mai activ. Fiind hidrosolubil se poate administra şi parenteral (intramuscular).

Scanned with OKEN Scanner

Are aceleaşi utilizări ca şi Li_2CO_3, administrându-se per os, după mese, iniţial 0,5-1 g/zi, ajungându-se treptat la 2-3 g/zi (repartizate în 2-3 prize). În timpul tratamentului se controlează litemia.

Se utilizează sub formă de tablete a 0,500 g şi fiole a 2 ml conţinând soluţie apoasă de oxibutirat de litiu 20%.

Bibliografie

1. **Alpermann G., Schacht U.,Usinger P., Hock J.F.** - *Drug Development Research* 1992, 25, 267-282
2. **Archer G.A., Sternbach L.H.**- *Brevet SUA 3 131 178*, 1964
3. **Beasley M.C., Masica N.D., Potvin H.J.** - *Psychopharmacology* 1992, 107, 1-10
4. **Bilagin A.A., Yesilada A., Palaska E., Sunal R.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1992, 42, (II), 11, 1271-1273
5. **Caccia S., Garattini S.** - *Pharmacological Research* 1992, 26,4,317-329
6. **Carranza Gomez-Carpintero C.M., Ochoa Estomba C.M.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1993, 43 (II), 8.809-813
7. **Chase G.** - *Brevet SUA 3 102 116*, 1963
8. **Chudzic J., Helmeste M.D., Sin Wa Tang** - *Drug Development Research* 1992, 27, 403-414
9. **Classen V., Boschman Th. A.C., Dhasmana K.M., Hillen F.C., Vaatstra W.J., Zwagemakers J.M.A.** - *Arzneim. Forsch.*, 1978, 28, 1756-1766
10. **Cojocaru Z.** - *Chimie farmaceutică*, curs anul IV, partea I-a, Litogragfia I.M.F. Iaşi, 1979
11. **Danciu F., Kory M., Lupuţiu G.** - *Structură chimică - biodisponibilitate*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1983
12. **Dănilă Gh., Cotrău M., Nechifor M.** - *Ghid de date toxicologice*, Ed. Medicală Bucureşti, 1984
13. **Dănilă Gh.** - *Medicamente moderne de sinteză*, Ed. ALL Bucureşti, 1994
14. **Ding Z.Ch., Silverman B.R.** - *J. Enzyme Inhibiton* 1992, 6, 223-231
15. **Dobrescu D.** - *Farmacoterapie practică* Ed. Medicală Bucureşti, 1989
16. **Ekmann F.** - *Arzneim. Forsch.*, 1976, 26, 2224-2226
17. **Fernandez-Tome M.P., Fuentes J.A., Madronero R., del Rio J.** - *Arzneim. Forsch.*, 1975, 25, 926-934
18. **Field G.F., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 624 073*, 1971
19. **Focella A., Rachlin A.I.** - *Brevet SUA 3 335 181*
20. **Fryer R.I., Schmidt R.A., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 100 770*, 1963
21. **Fryer R.I., Schmidt R.A., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 182 065*, 1965
22. **Fryer R.I., Schmidt R.A., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 182 067*, 1965
23. **Garattini S., Mennini T.** - *Clinical Neuropharmacology* 1989, 12, Suppl. 2, S13-S18
24. **Garcia F.C., Marco L.J., Alvarez E.F.** - *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, 27, 909-918
25. **Garcia F.C., Marco L.J., Alvarez E.F.** - *Tetrahedron* 1992, 48, 33, 6917-6928
26. **Gerlach M., Riederer P., Youdim H.B.M.** - *European Journal of Pharmacology* Molecular Pharmacology Section 1992, 226, 97-108
27. **Gortinskaya T.V., Nykorova V.S., Savitskaya N.V., Schukina M.N., Klimomova Z.M., Potapova V.S., Gordetsky L. Sh., Volzhina O.N.** - *Him. Pharm. Zjur.*, 1973, 6, 21-22
28. **Hauptmann K.H., Weber K.H., Zeile K., Danneberg P., Giesemann R.** - *Brevet Africa de Sud 68/0803*, 1968
29. **Hauptmann S., Martin M.** - *Z. Chem.*, 1968, 8,334-335

Scanned with OKEN Scanner

30. **Heinig R., Delbressine C.P.L., Kaspersen M.F., Blaschke G.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1993, 43 (II), 7, 709-715
31. **Heptner W., Hornke I., Cavagna F., Fehlhaber H.W., Rupp W., Neubauer H.P.** - *Arzneim. Forsch.*, 1978, 28, 58-64
32. **Hester J.B., Jr.** - *Brevet SUA 3 701 782*, 1972
33. **Holliester E.L.** - *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1993, 32, 165-177
34. **Jauch R., Kopitar Z., Prox. A., Zimmer A.** - *Arzneim. Forsch.*, 1976, 26, 2084-2089
35. **Karies J., Newmar K.H.L.** - *Brevet SUA 3 116 203*, 1963
36. **Kariss J., Newmar K.H.L.** - *Brevet SUA 3 123 529*, 1964
37. **Keller O., Steriger N., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 203 990*, 1964
38. **Magni G.** - *Drugs* 1991, 42,5, 730-741
39. **Mc Millan F.H., Pattison I.** - *Brevet SUA 3 192 199*, 1965
40. **Motgomery A.S.** - *Acta psychiat. scand. 80* (Suppl. 350), 107-116
41. **Motgomery A.S.**, editor: "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Psychiatric Practice" in *International Clinical Psychopharmacology* 1992, 6, Suppl. 4, 1-100
42. **Moureau F., Wouters J., Vercauteren P.D., Collin S., Ervard G., Durant F., Ducrey F., Koenig J.J., Jarreau X.F.** - *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, 27, 939-948
43. **Nîrkova V.G., Gortinskaya T.V., Shukina M.N.** - *Zhur. Obschei Himii* 1964, 34, 3122-3126
44. **Nîrkova V.G., Gortinskaya T.V., Schukina M.N.** - *Zhur. organ. Himii* 1965,1, 1688-1692
45. **Pöldinger W., Schmidlin P., Wider F.** - *Index Psychopharmacorum, Secste, vollständig überarbeitete und erweitete Auflage*, Verlag Hans Huber Bern Sttutgart Wien, 1983
46. **Reeder E., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 109 843*, 1963
47. **Reeder E., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 136 815*, 1964
48. **Reeder E., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 141 890*, 1964
49. **Reeder E., Sternbach L.H.** - *Brevet SUA 3 371 085*, 1968
50. **Rudorfer V.M.** - *Psychopharmacology Bulletin* 1992, 28, 1, 45/57
51. **Schmutz J., Hunziker F., Kunzle F.M.** - *Brevet SUA 3 389 139*, 1968
52. **Simiti I., Schwartz I.** - *Structură chimică - Activitate biologică*, Ed. Dacia, Cluj, 1974
53. **Simiti I.**, sub redacția - *Elemente de farmacie clinică*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1984
54. **Strolin Benedetti M., Rovei V., Denker S.J., Nagy A., Johansson R.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 276-280
55. **Tempesta E., Janiri L., Salera P.** - *Arzneim. Forsch.*, 1984, 34 (I), 157-160
56. **Yu H.P., Davis A.B., Boulton A.A.** - *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 3705-3713
57. **Yu H.P., ZuoDong-Mei** - *Biochemical Pharmacology* 1992, 43, 2, 307-312
58. **Wogoon B., Angst J.** - *Arzneim. Forsch.*, 1976, 26, 2226-2230
59. **Wuest H.M.** - *Brevet SUA 3 192 200*, 1965
60. **Zotta V.** - *Chimie farmacetutică*, Ed. Medicală Bucureşti, 1985
61. x x x - *Brevet Anglia 815 203*, 1959
62. x x x - *Brevet Belgia 670 798* (C.A. 1966, 65, 7148)
63. x x x - *C.A.* 1948, 42, 2058
64. x x x - *Farmacopeea Română*, Ediția a X-a, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993
65. x x x - *The Merck Index*, Tenth Edition, Merck and Co., Inc., Rahway, N.J., USA, 1983
66. x x x - *USAN and USP dictionary of drug names*, 1992

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6
ANTIEPILEPTICE

Se apreciază că o importantă parte din populația globului (0,3 - 0,6%) [65] suferă de epilepsie, fiind dependentă de utilizarea medicației anticonvulsivante. Datorită acestui fapt descoperirea de noi substanțe cu însușiri antiepileptice cât mai eficiente constituie o problemă importantă a cercetării științifice în domeniul medicamentului.

Prima substanță utilizată ca antiepileptic a fost bromura de potasiu, în 1857, de către C. Locock.

În 1912 este introdus în terapeutică fenobarbitalul, ca sedativ și hipnotic, observându-se că prezintă și însușiri antiepileptice. Comparativ cu bromura de potasiu acțiunea acestuia este superioară, fiind în același timp mai puțin toxic.

Dacă primele antiepileptice, bromura de potasiu și fenobarbitalul, au fost descoperite întâmplător, după găsirea unor metode de evaluare a însușirilor anticonvulsivante, s-a trecut la căutarea sistematică de substanțe antiepileptice. Astfel, în 1937 Meritt și Putnam, utilizând o nouă tehnică de producere a convulsiilor la animale prin electroșoc, descoperă proprietăți anticonvulsivante la difenilhidantoină, introdusă în terapeutică în 1938 sub numele de fenitoină.

În 1944 Richards și Everett au introdus testul producerii de convulsii cu pentetrazol, descoperind însușiri anticonvulsivante la trimetadionă.

În perioada 1945-1950 prin utilizarea acestui test sunt studiate numeroase substanțe.

În 1951 Chen studiază însușirile anticonvulsivante ale aproximativ 65 derivați ai fenilsuccinimidei din care se remarcă phensuximida și methsuximida. Prima este introdusă în terapeutică în 1953, a doua în 1957, iar ceva mai târziu, în 1960 capătă utilizări terapeutice cea de a treia succimidă, ethosuximida [67].

Între anii 1938-1960 sunt introduși în terapeutica din SUA doi analogi ai fenitoinei (mephenytoina și ethotoin), doi analogi ai trimetadionei (paramethadiona). Spectrul însușirilor farmacologice ale acestor derivați sunt comparabile cu ale medicamentelor "părinte" și sunt utilizate ca atare.

În perioada amintită mai sunt introduse în terapeutică medicamentele phetenylate, benzchlopropamide și aminoglutetimida. Însă, datorită efectelor secundare, primele două sunt retrase din utilizarea clinică în 1960, iar ultima în 1966.

În perioada 1960-1968 se poate vorbi de o stagnare în cercetarea de noi medicamente antiepileptice.

Începând cu anul 1968 sunt reluate sistematic cercetările în acest domeniu având ca rezultat obținerea a trei medicamente antiepileptice importante: carbamazepina, clonazepam și acidul valproic.

De remarcat sunt cercetările întreprinse în ultimii ani în seria derivaților GABA, benzodiazepinelor, feniltriazinelor, sulfonamidelor etc., care s-au soldat cu noi modele structurale cu însușiri antiepilepltice devenite medicamente: progabide, vigabatrin, CM 40142, gabapentin, lamotrigine etc. [3, 7, 49, 60, 67, 73, 76].

6.1. DERIVAȚI BARBITURICI

Primul derivat barbituric introdus în terapeutică pentru tratarea epilepsiei a fost fenobarbitalul. El este și primul derivat organic utilizat în tratarea acestei afecțiuni.

Importanța lui constă și în faptul că prin modificări chimice efectuate în structura sa au fost obținute și alte medicamente antiepileptice mai mult sau mai puțin asemănătoare structural.

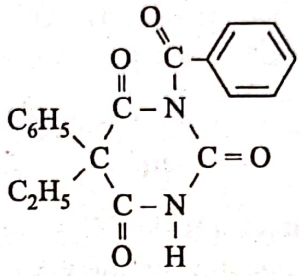
Scanned with OKEN Scanner

6.1.1. Phenobarbital

(Vezi: "Hipnotice şi sedative).

6.1.2. Benzobarbital (DCI) (I)

▶ **Acid 1-benzoil-5-etil-5-fenilbarbituric**



I

Pulbere cristalină albă cu gust amar, foarte greu solubilă în apă, solubilă în eter, acetonă, cloroform [48].

Spre deosebire de fenobarbital, în poziția 1 conține un radical benzoil. Asemănător fenobarbitalului, manifestă acțiune anticonvulsivantă, dar nu este sedativ [46].

Se utilizează în tratarea diferitelor forme de epilepsie pe cale orală, după mese în doze de 0,1-0,15-0,2 g până la 0,8 g/zi.

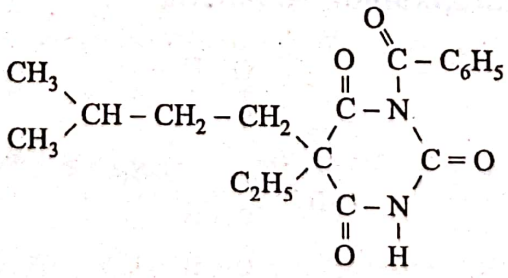
Este condiționat sub formă de pulbere, tablete a 0,10 g şi 0,050 g.

Produse farmaceutice:

Benzonalum.

6.1.3. Benzobamilum (II)

▶ **Acid 1-benzoil-5-etil-5-izoamilbarbituric**



II

Pulbere cristalină albă, insolubilă în apă, solubilă în alcool [48].

Manifestă însuşiri anticonvulsivante, sedative şi moderat hipotensive. În doze mari este hipnotic. Este mai puțin toxic decât benzobarbital şi fenobarbital [46].

Se utilizează ca antiepileptic pe cale orală, după mese în doze de 0,05-0,2 g (până la 0,3 g) de două-trei ori pe zi.

Condiționat sub formă de tablete a 0,1 g.

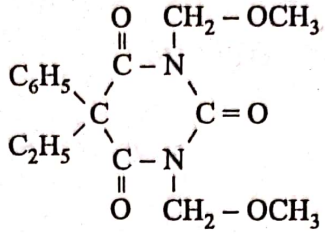
Produse farmaceutice:

Benzobamil.

Scanned with OKEN Scanner

6.1.4. Eterobarb (DCI) (III)

▶ **Acid 5-etil-1,3-bis(metoximetil)-5-fenilbarbituric**



III

Pulbere cristalină, din etanol cu p.t. 116-118°C.

Asemănător structural cu fenobarbitalul, prezintă proprietăți antiepileptice similare acestuia, dar nu este hipnotic şi are o toxicitate mai mică [46].

Este metabolizat rapid la monometoximetilfenobarbital şi mult mai lent la fenobarbital.

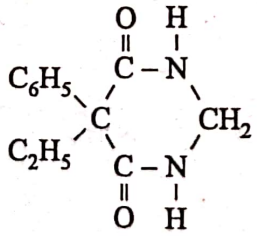
Cercetări clinice efectuate în 1986 au arătat că este superior fenobarbitalului, fiind un bun antiepileptic.

În 1989 s-a stabilit că efectele hipnotice sunt minime şi este mai puțin neurotoxic decât fenobarbitalul. Autorii conclud că poate fi utilizat în doze mai mari decât fenobarbitalul [3].

6.2. DERIVAȚI AI HEXAHIDROPIRIMIDIN-4,6-DIONEI

6.2.1. Primidone (DCI) (FRX) (IV)

▶ **5-Etil-5-fenilhexahidropirimidin-4,6-diona**



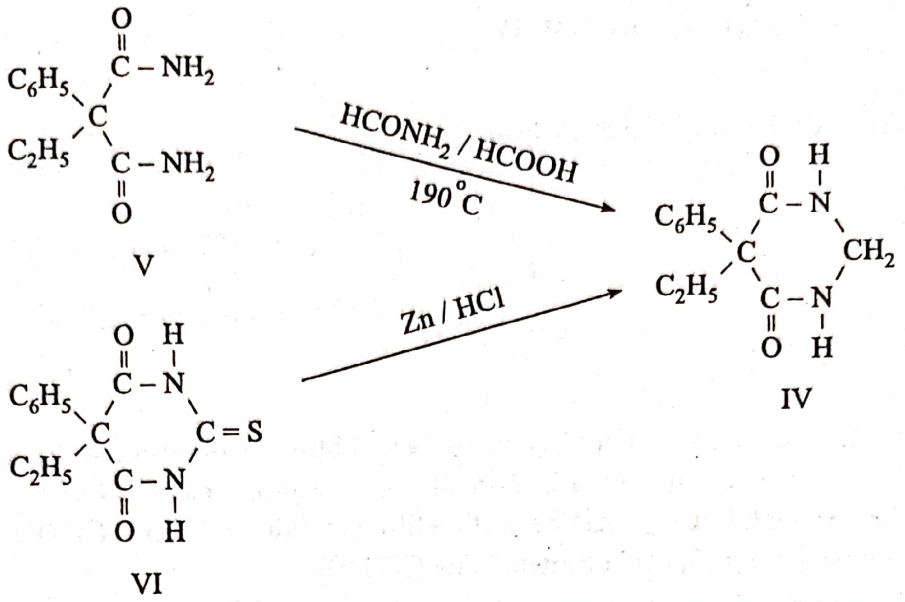
IV

Sinteză:

A: ciclizarea feniletilmalonilureei (V) cu un amestec de formamidă şi acid formic la 190°C;

B: hidrogenoliza 2-imino-(sau cianimino)-fenobarbitalului sau a 2-tiofenobarbitalului (VI) cu nichel Raney, zinc şi acid formic sau acid clorhidric [47]:

Scanned with OKEN Scanner



V IV VI

Pulbere cristalină incoloră, gust amar, p.t. 286-287°C (cristalizată din acetonă).

Este solubilă în metanol şi etanol 96°: 6 mg/l, în acetonă: 2 mg/l, în cloroform, eter şi benzen < 0,1 mg/l, în apă la 20°C: 0,4 mg/l [47,69].

Spectrul UV în metanol prezintă trei maxime de absorbţie: 264, 258 şi 252 nm.

Ca structură chimică se apropie de fenobarbital, deosebindu-se prin aceea că gruparea carbonil (=C=O) din poziţia 2 este înlocuită cu o grupare metilen ($=CH_2$). Această modificare chimică are ca rezultat apariţia unor puternice însuşiri anticonvulsivante fără ca efectul hipnotic să fie intensificat.

Se utilizează în special în tratarea marelui rău epileptic, nefiind activă în micul rău epileptic.

Se administrează pe cale orală, după mese, iniţial 0,125 g de 1-2 ori/zi, apoi doza se măreşte treptat până la 0,50-1 g/zi.

Produse farmaceutice:

Mysoline (ICI Pharmaceuticals, Anglia), comprimate conţinând 250 mg primidonă; sirop conţinând 250 mg primidona/5 ml.

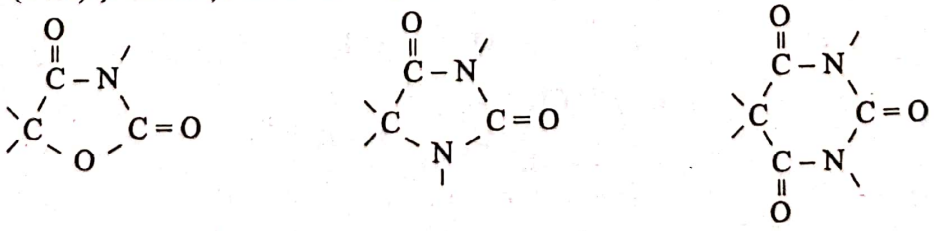
Mylepsin (ICI, Elveţia);

*__Primidon__, compr., 250 mg (Sicomed, România);

Prosoline (Israel).

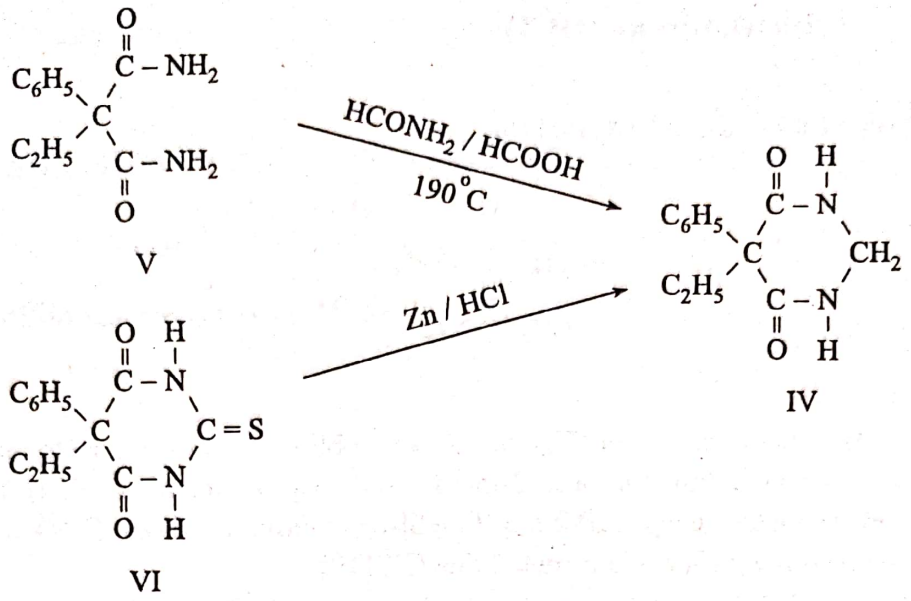
6.3. DERIVAŢI AI OXAZOLIDIN-2,4-DIONEI

Din punct de vedere chimic oxazolidin-2,4-dionele (VII) se aseamănă cu imidazolidin-2,4-dionele (VIII) şi derivaţii barbiturici (IX):



VII VIII IX

Această asemănare structurală a determinat cercetarea însuşirilor sedative, hipnotice şi anticonvulsivante în seria acestor derivaţi.



V IV VI

Pulbere cristalină incoloră, gust amar, p.t. 286-287°C (cristalizată din acetonă).

Este solubilă în metanol şi etanol 96°: 6 mg/l, în acetonă: 2 mg/l, în cloroform, eter şi benzen < 0,1 mg/l, în apă la 20°C: 0,4 mg/l [47,69].

Spectrul UV în metanol prezintă trei maxime de absorbţie: 264, 258 şi 252 nm.

Ca structură chimică se apropie de fenobarbital, deosebindu-se prin aceea că gruparea carbonil (=C=O) din poziţia 2 este înlocuită cu o grupare metilen ($=CH_2$). Această modificare chimică are ca rezultat apariţia unor puternice însuşiri anticonvulsivante fără ca efectul hipnotic să fie intensificat.

Se utilizează în special în tratarea marelui rău epileptic, nefiind activă în micul rău epileptic.

Se administrează pe cale orală, după mese, iniţial 0,125 g de 1-2 ori/zi, apoi doza se măreşte treptat până la 0,50-1 g/zi.

Produse farmaceutice:

Mysoline (ICI Pharmaceuticals, Anglia), comprimate conţinând 250 mg primidonă; sirop conţinând 250 mg primidona/5 ml.

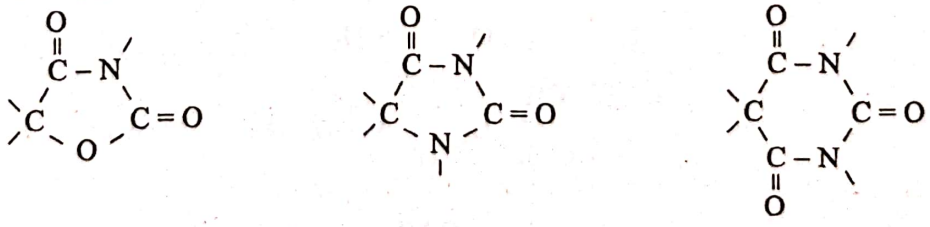
Mylepsin (ICI, Elveţia);

*__Primidon__, compr., 250 mg (Sicomed, România);

Prosoline (Israel).

6.3. DERIVAŢI AI OXAZOLIDIN-2,4-DIONEI

Din punct de vedere chimic oxazolidin-2,4-dionele (VII) se aseamănă cu imidazolidin-2,4-dionele (VIII) şi derivaţii barbiturici (IX):

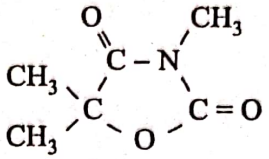


VII VIII IX

Această asemănare structurală a determinat cercetarea însuşirilor sedative, hipnotice şi anticonvulsivante în seria acestor derivaţi.

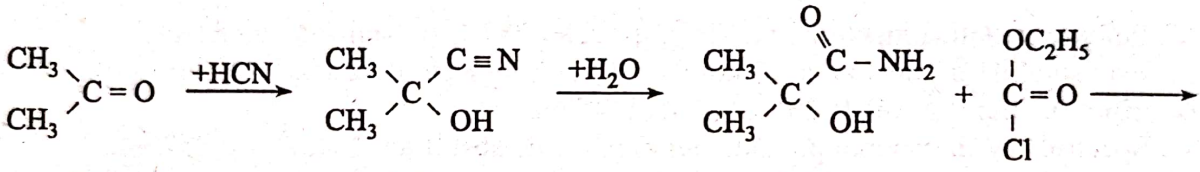
6.3.1. Trimethadione (DCI) (X)

▶ **3,5,5-Trimetil-2,4-oxazolidindiona**

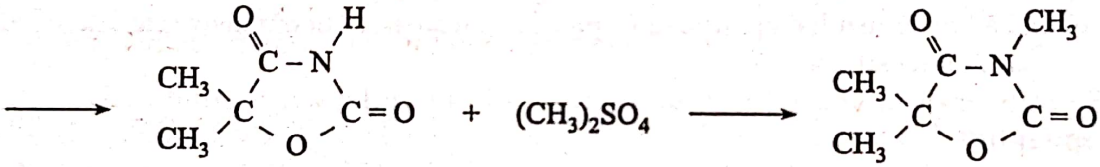


X

Sinteză: prin tratarea acetonei (XI) cu HCN se obține cianhidrina acetonei (XII) care prin hidroliză parțială se transformă în 2-metil-2-hidroxipropionamida (XIII); aceasta formează cu cloroformiatul de etil (XIV) 5,5-dimetil-oxazolidin-2,4-diona (XV) care se alchilează cu sulfat de dimetil (XVI) la trimetadiona (X) [10]:



XI XII XIII XIV



XV XVI X

Pulbere cristalină albă, cu miros slab de camfor, p.t. 45-46°C, solubilă în apă, foarte solubilă în alcool, eter, benzen.

Anticonvulsivant activ în micul rău epileptic. În plus este analgezic şi slab sedativ fără a avea efecte hipnotice.

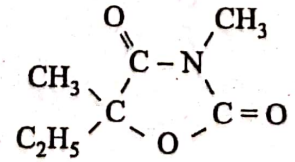
Se administrează pe cale orală în doze de 0,900-2,1 g/zi repartizate în 3-4 prize.

Produse farmaceutice:

Trepal, compr., 150 mg (Sicomed, România).

6.3.2. Paramethadione (DCI) (XVII)

▶ **3,5-Dimetil-5-etil-oxazolidin-2,4-diona**



XVII

Lichid incolor, uleios, cu miros eterat, puțin solubil în apă, foarte solubil în alcool, benzen, cloroform.

A fost introdus în terapeutică în 1949. Are aceleaşi utilizări şi efecte secundare ca trimetadiona.

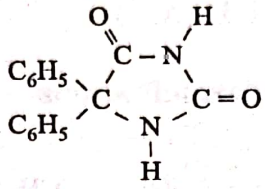
Scanned with OKEN Scanner

Produse farmaceutice:
Paradione.

6.4. DERIVAȚI AI IMIDAZOLIDIN-2,4-DIONEI

6.4.1. Phenytoin (DCI) (FRX) (XVIII)

▶ **5,5-Difenil-imidazolidin-2,4-diona**



XVIII

A fost sintetizată în 1908 de către H. Biltz în urma studierii reacției dintre derivați ai benzilului cu ureea.

Pentru tratarea epilepsiei se utilizează din anul 1938.

Pulbere microcristalină albă, fără miros, fără gust, p.t. în jur de 190°C, cu descompunere. Este puțin solubilă în cloroform, greu solubilă în alcool și eter, practic insolubilă în apă. Se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

FR prevede doze maxime pentru o dată 0,20 g, iar pentru 24 ore 0,60 g.

Este utilă în marele rău epileptic, epilepsia psihomotorie și mai puțin activă în micul rău epileptic.

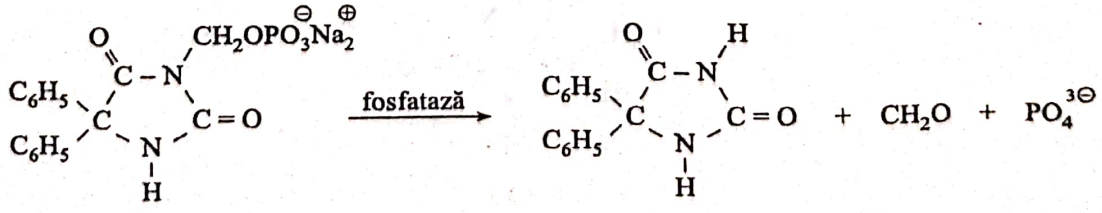
Se administrează per os în doze de 5 mg/kg/zi, sub formă de capsule (30 și 100 mg), tablete de uz pediatric (50 mg), suspensie conținând 6 sau 25 mg/ml.

Se folosesc și forme farmaceutice pentru administrare parenterală, utilizându-se solvenți speciali sau solvarea sării de sodiu a phenitoinei într-un amestec format din propilenglicol 40 % și etanol 10 %, pH-ul soluției ajustându-se la 12.

Produse farmaceutice:
***Fenitoin**, compr., 0.1 g (Terapia, Armedica, România);
Fenytoin;
Phenhydan.

6.4.2. Disodiumfosfat esterul 3-hidroximetil-5,5-difenilhidantoinei (ACC-9653) (XIX)

Prodrug al phenytoinei obținut de Varia S.A. în 1984, condiționat pentru administrarea orală și parenterală [18,43]. Sub acțiunea fosfatazei prodrug-ul ACC-9653 pune în libertate phenytoina (XVIII):



XIX XVIII

Cercetări clinice efectuate cu prodrug-ul (XIX) pe voluntari sănătoși au arătat că este foarte bine tolerat la administrare intravenoasă. În doze de 150, 300, 600 și 1200 mg este metabolizat rapid având un timp de înjumătățire de 8 minute.

Scanned with OKEN Scanner

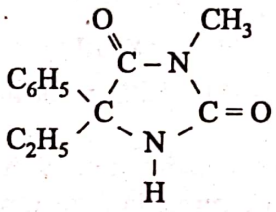
La doza de 1200 mg prodrug-ul administrat intravenos realizează o concentrație serică de phenitoină egală cu 17 μg/ml.

Administrarea intravenoasă sau intramusculară de prodrug menține un nivel constant în fenitoină fără apariția de efecte secundare cardiovasculare sau respiratorii sau fenomene locale de intoleranță (flebită, necroză tisulară) [43].

Au fost sintetizați și alți derivați ai fenitoinei, în special esteri, care funcționează ca prodrug-uri [65].

6.4.3. Mephenytoin (DCI) (XX)

▶ **5-Etil-3-metil-5-fenil-2,4-imidazolidindiona**



XX

Sinteză:

A: acțiunea dimetilsulfatului asupra 5,5-etilfenilhidatoinei;

B: tratarea fenilmetilureidoacetonitrilului cu acid clorhidric.

Pulbere cristalină albă, p.t. 137-138°C, insolubilă în apă moderat solubilă în solvenți organici.

Produsul farmaceutic este racematul constituit dintr-un amestec de enantiomeri R(-)1 și S(+)d.

Efectul terapeutic se obține la administrarea de 300-800 mg/zi.

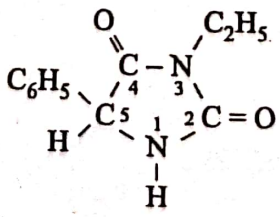
Produse farmaceutice:

Mesantoin (Sandoz, Elveția);

Sedantoinal (Sandoz, Spania).

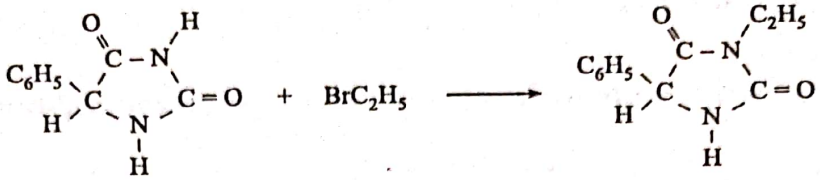
6.4.4. Ethotoin (DCI) (XXI)

▶ **3-Etil-5-fenil-2,4-imidazolidindiona**



XXI

Sintetizată pentru prima dată de Pinner în 1888 prin tratarea 5-fenilhidantoinei (XXII) cu bromură de etil în alcool la 100°C în tub închis:



XXII XXI

Cristale prismatice cu p.t. 94°C, din apă. Este puțin solubilă în apă la rece, mai solubilă la fierbere; ușor solubilă în alcool, eter, benzen, soluții diluate de hidroxizi alcalini.

Inițial ca antiepileptic a fost tesatat omologul inferior, 3-metil-5-fenilhidatoina însă s-a constatat că este toxică.

Eficacitatea terapeutică a ethotoinei și toxicitatea ei scăzută este comunicată în 1956 de Schwade și Liningstone [34]. Comparativ cu alte antiepileptice activitatea ethotoinei este mică datorită timpului de înjumătățire foarte scurt; de aceea se utilizează rar.

Se administrează pe cale orală în doze de 2.000-3.000 mg/zi pentru adulți și 500-1.000 mg/zi pentru copii, repartizate în 6 prize.

Produse farmaceutice:

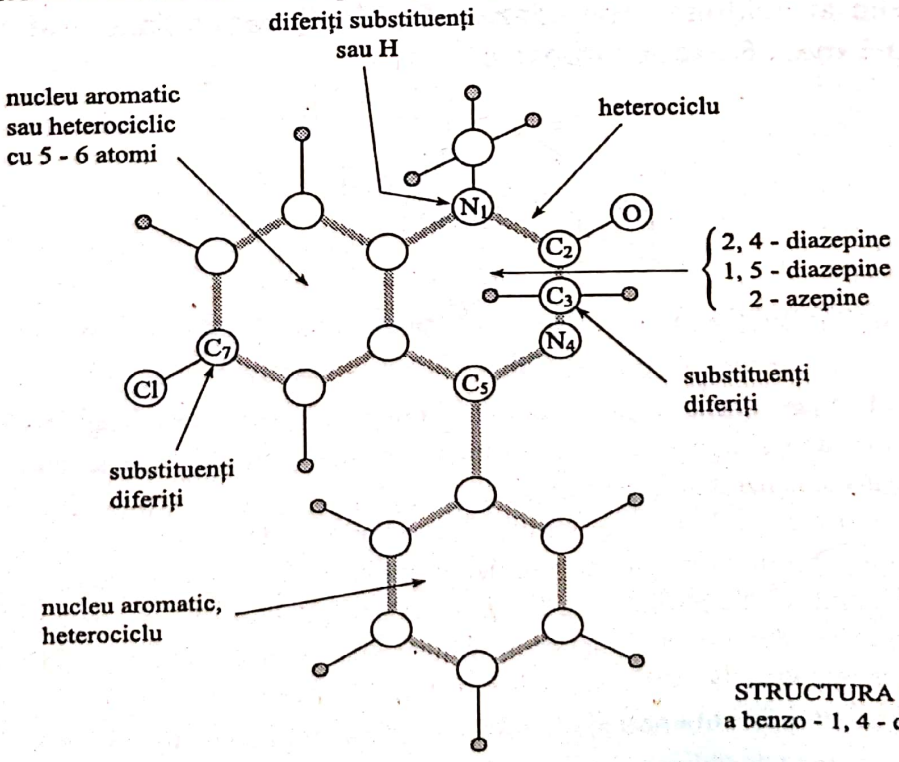
Peganone (Abbott, Elveția)

6.5. BENZODIAZEPINE

Cu aproximativ 30 ani în urma Leo Sternbach, cercetător la Hoffman-La Roche din Nutley, NY, realizează sinteza unor compuși înrudiți structural cu derivați pe care îi studiase în teza sa de doctorat drept coloranți, de aceea n-au fost cercetați din punct de vedere biologic.

Sternbach obține un nou sistem ciclic, benzo-1, 4-diazepina.

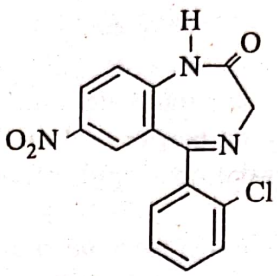
În urma screeningului farmacologic s-a stabilit că derivații acestei clase de compuși chimici manifestă însușiri biologice interesante și primul dintre ei, chlordiazepoxid este introdus în terapeutică în 1960 sub numele de librium ca tranchilizant și anticonvulsivant cu toxicitate scăzută. Urmează apoi alți compuși mai activi: diazepam și oxazepam, etc.



STRUCTURA DE BAZĂ
a benzo - 1, 4 - diazepinelor

6.5.1. Clonazepam (DCI) (XXIII)

▶ **5-(0-Clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona**



XXIII

Pulbere cristalină albă cu p.t. 236,6-238,5°C, solubilă în acetonă, cloroform, metanol, eter, benzen.

Derivat clorurat al nitrazepamului aprobat pentru utilizarea în terapeutică ca antiepileptic în SUA în anul 1975 de către United States Food and Drug Administration.

Se administrează pe cale orală în doze de 1-2 mg/zi.

Produse farmaceutice:

*__Antelepsin__, compr., 0,25 mg, 1 mg (AWD, Germania);

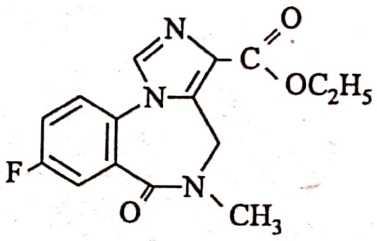
*__Clonazepam__, compr., 2 mg (Polfa, Polonia);

*__Clonotril-2__, compr., 2 mg (Remedica, România);

Rivotril (Roche, Anglia), comprimate conținând 0,5 mg şi 2 mg clonazepam; soluție injectabilă conținând 1 mg clonazepam la 1 ml.

6.5.2. Flumazenil (DCI) (XXIV)

▶ **Esterul etilic al acidului 4H-imidazo[1,5-a]-[1,4]-benzodiazepin-8-fluoro-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-3-carboxilic**



XXIV

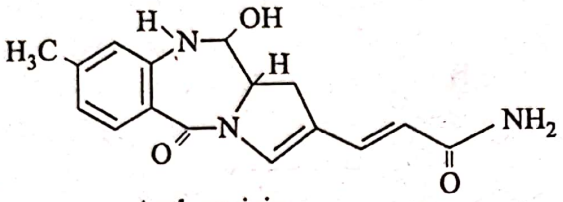
Flumazenil a fost descoperit în urma studiile efectuate în cadrul unui program de cercetare privind găsirea de noi liganzi ai receptorilor benzodiazepinici cu o mai mare selectivitate de acțiune decât benzodiazepinele clasice.

În 1965 Leimgruber de la Roche Nutley (New Jersey, SUA) izolează din bacteria Streptomyces refuinens un principiu cu proprietăți antibacteriene şi antitumorale care, din punct de vedere chimic este o pirolobenzodiazepina şi a fost denumită anthramycin (XXV). Au fost apoi sintetizați derivați cu structură apropiată, dar datorită toxicității ridicate n-au fost introduşi în terapeutică.

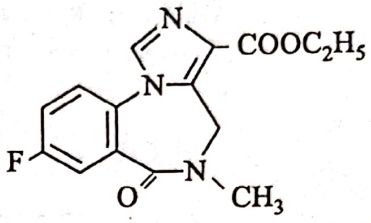
Dar anthramycina, prin structura ei chimică atrage atenția cercetătorilor de la Lederle Laboratories, preocupați de obținerea de noi substanțe cu proprietăți tranchilizante. În 1978

Scanned with OKEN Scanner

ei publică sinteza unor asemenea derivați cu activitate anxiolitică acceptabilă. În încercările de modificări chimice în vederea intensificării însușirilor farmacologice dar și de îmbunătățire a parametrilor legați de biodisponibilitate în octombrie 1979 s-a realizat sinteza compusului RO 15-1788 (flumazenil) care în ianuarie 1980 a fost introdus în experimentări clinice. Rezultatele clinice sunt prezentate sub forma unei lucrări înaintate revistei *Nature*, care, după numai 3 luni o publică, în aprilie 1981.



Anthramicin
XXV



Flumazenil
XXIV

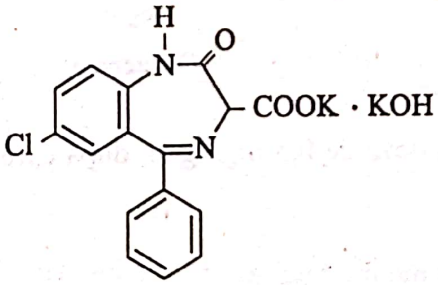
Flumazenil se utilizează postoperator pentru a contracara efectele sedative induse de benzodiazepinele utilizate în anestezie.

Produse farmaceutice:

Anexate, fiole, 0,5 mg/5 ml; 1 mg/10 ml (Hoffmann La Roche, Elveția)

6.5.3. Clorazepate dipotassium (DCI) (XXVI)

▶ **Acid 7-cloro-1,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-carboxilic, sare monopotasică, monopatasium hidroxid**



XXVI

Clorazepate a fost introdus în terapeutică în 1960 inițial ca tranchilizant.

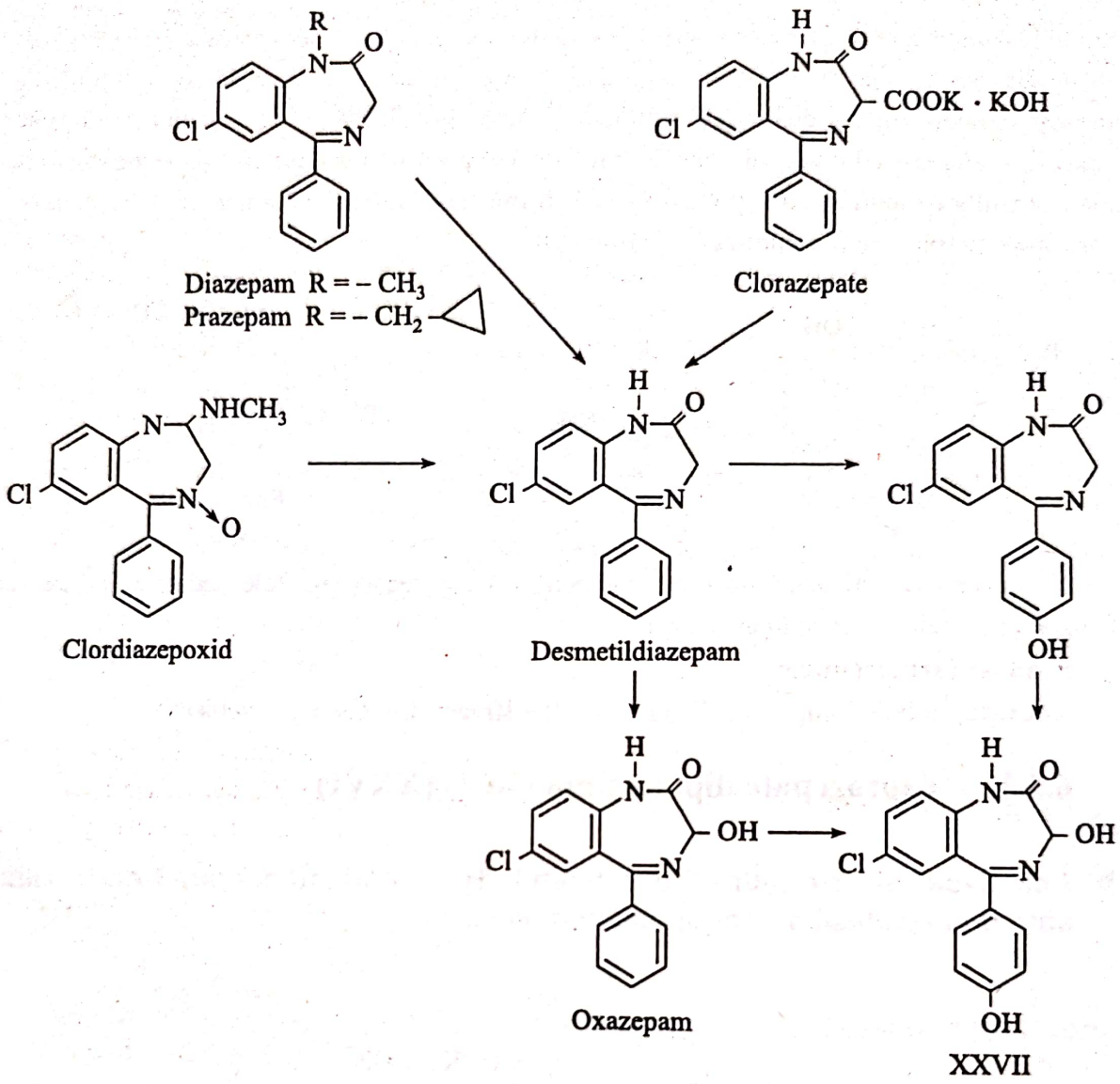
La scurt timp sunt observate și publicate însușirile lui antiepileptice.

Spectrul de absorbție UV în soluție apoasă prezintă maximele caracteristice derivaților benzodiazepinici la 230 și 250 nm.

Solubilitatea în apă este cuprinsă între 100 și 200 mg/ml. Solubilitatea în etanol și izopropanol este de 0,6 respectiv 0,7 mg/ml.

Asemănător altor diazepine (diazepam, prazepam, clordiazepoxid) clorazepat se decarboxilează în stomac datorită pH-ului acid, la desmetildiazepam, metabolit principal care în continuare este hidroxilat în poziția 3 formând oxazepam, sau în poziția para a radicalului fenil din poziția 5. Ultimii doi compuși sunt hidroxilați apoi la (XXVII) și eliminați în urină sub forma conjugată:

Scanned with OKEN Scanner



Se administrează inițial în doze de 0,3 mg/kg/zi, după care doza se mărește la 0,4 până la 3 mg/kg/zi.

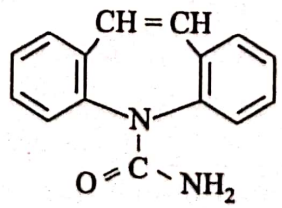
Produse farmaceutice:

Tranxene (Behringer Ingelheim, Anglia).

6.6. DERIVAȚI AI DIBENZ-(b,f)AZEPINEI

6.6.1. Carbamazepine (DCI) (FRX) (XXVIII)

▶ **5H-Dibenzo | b,f | azepin-5-carboxamida.**



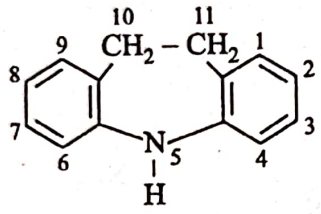
XXVIII

Scanned with OKEN Scanner

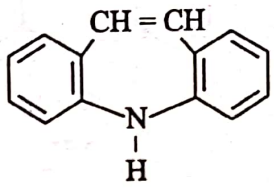
Sinteza carbamazepinei (XXVIII) a fost realizată în 1961 de Schindler iar însuşirile anticonvulsivante au fost evidenţiate în experimentări pe animale în 1963 de către Theobald şi Kunz.

Iminodibenzilul (10,11-dihidro-5H-dibenzo(b,f)azepina) (XXIX) caracterizat pentru prima dată de Thiele şi Holzinger în 1899, poate fi considerat ca precursor al cabamazepinei (XXVIII).

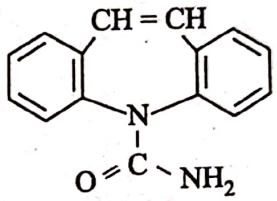
Sinteza unor derivaţi ai iminodibenzilului a fost comunicată de Schindler şi Hoffiger în 1954 [42]. Aceşti compuşi posedă însuşiri anestezice locale, antihistaminice şi antiepileptice moderate. Activitatea anticonvulsivantă creşte considerabil prin introducerea grupării carbamil (carboxamido) în poziţia 5 a iminodibenzilului. Maximum de activitate anticonvulsivantă se realizează prin introducerea radicalului carbamil în poziţia 5 a iminostilbenului (XXX) analog al iminodibenzilului care conţine o dublă legătură între atomii de carbon C_{10} şi C_{11} (carbamazepina, XXVIII):



XXIX



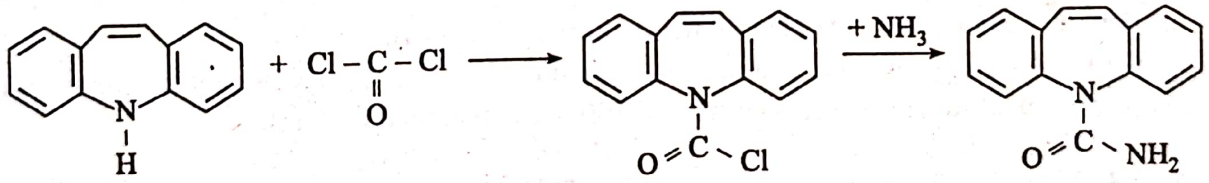
XXX



XXVIII

Comparativ cu medicamentele anticonvulsivante din seria succinimidei, hidantoinei, barbituricelor şi banzodiazepinelor în structura carbamazepinei lipsesc atomii de carbon saturaţi iar gruparea amidică este exociclică. Faţă de imipramină se deosebeşte prin prezenţa unei duble legături între C_{10}-C_{11} şi o catenă foarte scurtă la atomul de azot.

Sinteză: tratarea iminostilbenului (XXX) cu fosogen, când se obţine intermediarul (XXXI) iar apoi se adaugă amoniac în alcool etilic absolut la fierbere:



XXX XXXI XXVIII

Se prezintă ca o pulbere cristalină cu p.t. 190-193°C, solubilă în etanol, cloroform, diclormetan şi alţi solvenţi organici, insolubilă în apă. Solubilitatea în tampon fosfat la pH 7,4 este 72 mg/l [42].

Adăugarea de propilenglicol creşte solubilitatea în apă prin uşoara încălzire.

Spectrul UV prezintă un pic intens la 220 nm şi două mai puţin pronunţate la 288 şi 290 nm.

În 1974 Food and Drug Administration aprobă utilizarea carbamazepinei ca anticonvulsivant iar în 1978 pentru copiii în vârstă de peste 6 ani. În 1987 se renunţă la restricţiile de vârstă în utilizarea acestui medicament.

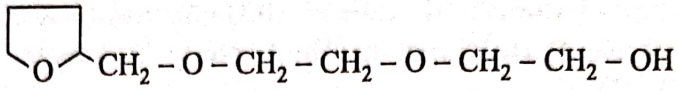
Se indică în toate formele de epilepsie fiind considerat un anticonvulsivant major, tot mai mult prescris în ultimul timp deoarece efectele toxice sunt mult mai mici comparativ cu fenitoina şi fenobarbitalul.

În plus este eficace în nevralgia de trigemen.

Se administrează per os, iniţial în doze de 200 mg de 1-2 ori/zi, crescându-se până la 0,8-1,2 g/zi repartizate în 3-4 prize.

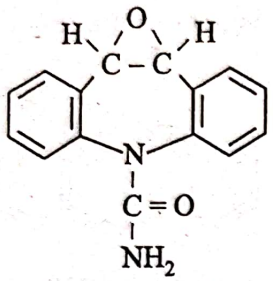
Scanned with OKEN Scanner

În 1990 se comunică obținerea unei soluții injectabile de carbamazepină utilizând drept solvent glycofurolul (polietilenglicol monotetra-hidrofurfuril eterul) (XXXII) în concentrație de 100 mg/ml [75]:

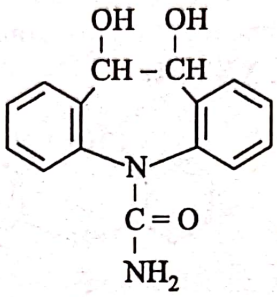


XXXII

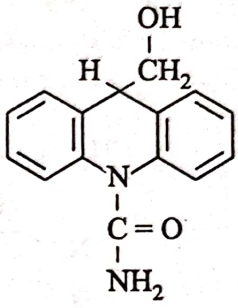
Studii de farmacocinetică efectuate cu carbamazepina au stabilit că aceasta se metabolizează în trei metaboliți importanți; carbamazepin-10,11-epoxid (XXXIII), carbamazepin-10,11-dihidrodihidroxid (XXXIV) și 9-hidroximetil-10-carbamilacridan (XXXV) [42]:



XXXIII



XXXIV



XXXV

Separați și cercetați sub aspectul însușirilor anticonvulsivante s-a stabilit că metabolitul (XXXIII) este deosebit de activ, fiind răspunzător de fapt de acțiunea antiepileptică a carbamazepinei.

Produse farmaceutice:

*Carbamazepine, compr., 200 mg (Lab. Wolfs, Belgia; Regent Laboratories, Anglia; Teva, Israel);

*Neurotop, compr., 200 mg (Gerot, Austria);

*Taver, compr., 200 mg (Medo-Chemie Limassol, Cipru);

Tegretol (Geigy, Anglia), comprimate conținând 100, 200 și 400 mg carbamazepin; soluție pentru administrare orală conținând 100 mg carbamazepin/5 ml.

6.6.2. Carbamazepine epoxide (XXXIII)

▶ Carbamazepin-10-11-epoxid

XXXIII

Sinteză: prin epoxidarea carbamazepinei cu acid m-cloro-peroxibenzoic.

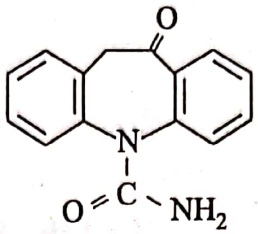
Pulbere cristalină albă cu p.t. 200-205°C. Spectrul UV: 210 nm. Este ușor solubilă în solvenți organici cum ar fi eter etilic, diclorometan și etanol. Solubilitatea în apă este mică.

Deși carbamazepin epoxidul a fost experimentat clinic, actualmente nu se utilizează ca medicament.

Scanned with OKEN Scanner

6.6.3. Oxacarbazepine (XXXVI)

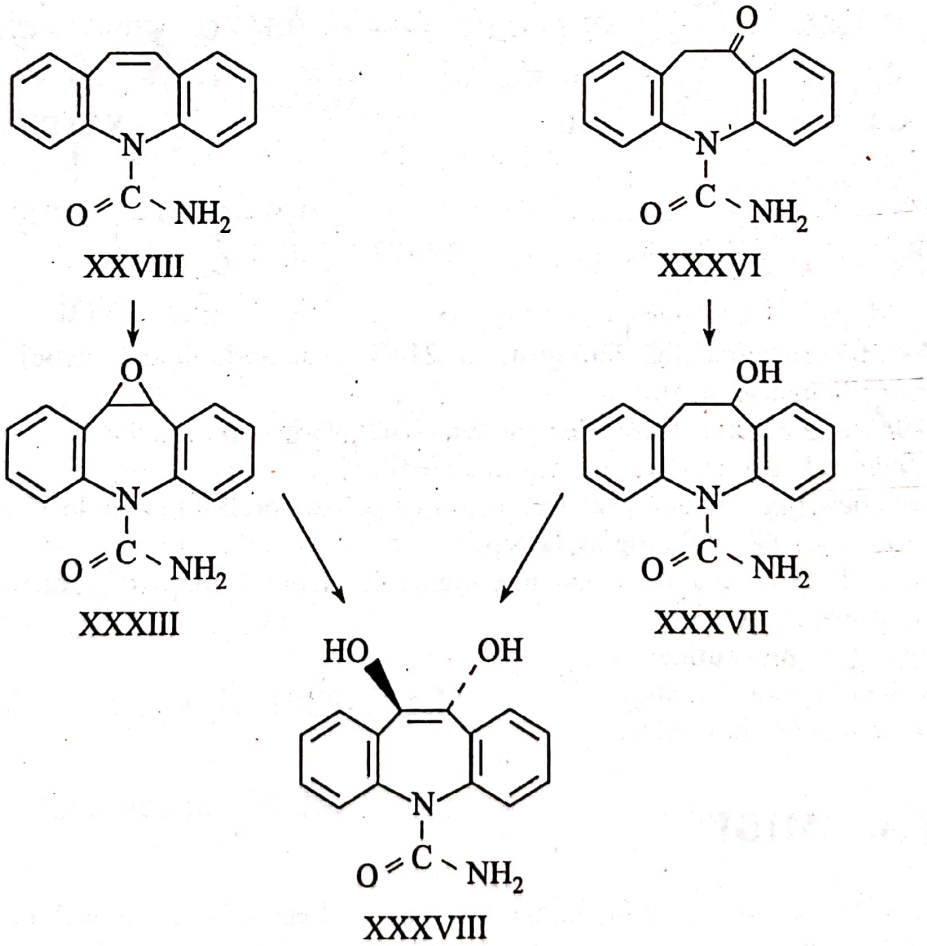
▶ **10,11-Dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepin-5-carboxamida**



XXXVI

A fot propus ca alternativă a medicației cu carbamazepina.

S-a stabilit că prin metabolizare se transformă în alcoolul (XXXVII) iar apoi la același produs final 10,11-dihidro-10,11-dihidroxicarbamazepina (XXXVIII), ca și carbamazepina [3, 29]:



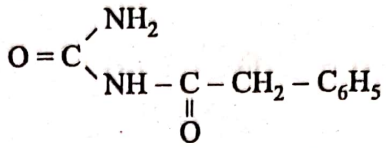
XXVIII XXXVI XXXIII XXXVII XXXVIII

Experimentările clinice au arătat că produsul este mai bine suportat decât carbamazepina, efectele secundare fiind mult mai rare [44].

6.7. UREIDE ACICLICE

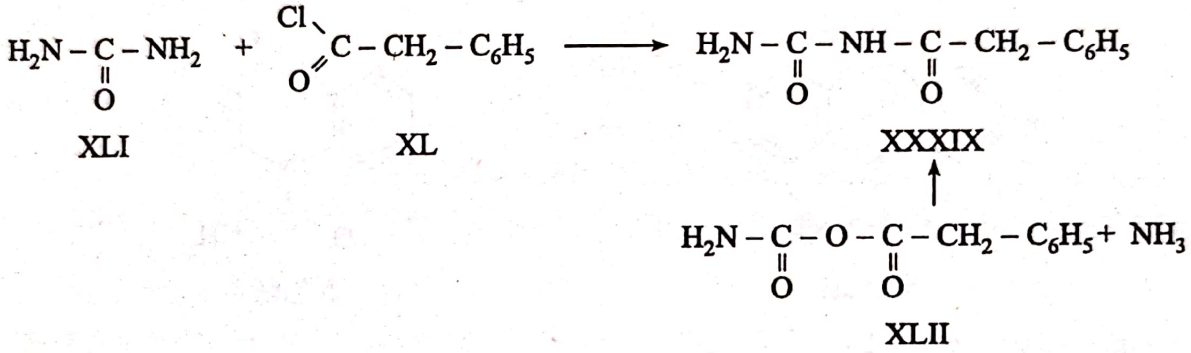
6.7.1. Phenacemide (DCI) (XXXIX)

▶ **Fenilacetiluree**



XXXIX

Sinteză: reacționarea clorurii de fenilacetil (XL) cu ureea (XLI) sau tratarea fenacetiluretanului (XLII) cu o soluție apoasă de amoniac:



XLI XL XXXIX XLII

Substanță cristalină albă, fără gust, p.t. 214°C, insolubilă în apă, alcool, benzen, cloroform, solubilă în acid acetic.

În 1949 este descrisă activitatea anticonvulsivantă în experimente de laborator în același an trecându-se la cercetarea ei clinică ca antiepileptic.

Efecte benefice se obțin prin administrarea pe cale orală în doze de 1500-3000 mg/kg, pentru adulți și 1000-2000 mg/kg la copii.

Dintre efectele secundare mai importante se remarcă: hepatită, leucopenie, tulburări gastrointestinale și psihice.

Produse farmaceutice:

Epiclase (Bellon, Franța);

Phenurone (Abbott, SUA).

6.8. IMIDE

Cercetări efectuate în seria amidelor alifatice și heterocliclice au stabilit că unii derivați α,N-disubstituiți manifestă importante însușiri anticonvulsivante. În 1953 este introdusă în terapeutică phensuximida (milontin), urmată apoi de methsuximida (celontin) în 1958 și de ethosuximidă (zarontin) în 1960.

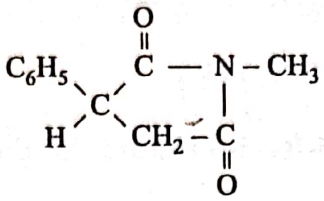
În utlimele trei decenii sunt puține cercetările privind obținerea de anticonvulsivante din clasa succinimidelor -un singur derivat, puphemidum este introdus în terapeutica din Rusia [46].

În 1990 este semnalată o nouă serie de derivați aparținând acestei clase, 2-benzilglutarimidele din care se detașează net 2-(4-clorobenzil) glutarimida, aflat în stadiul experimentărilor clinice.

Scanned with OKEN Scanner

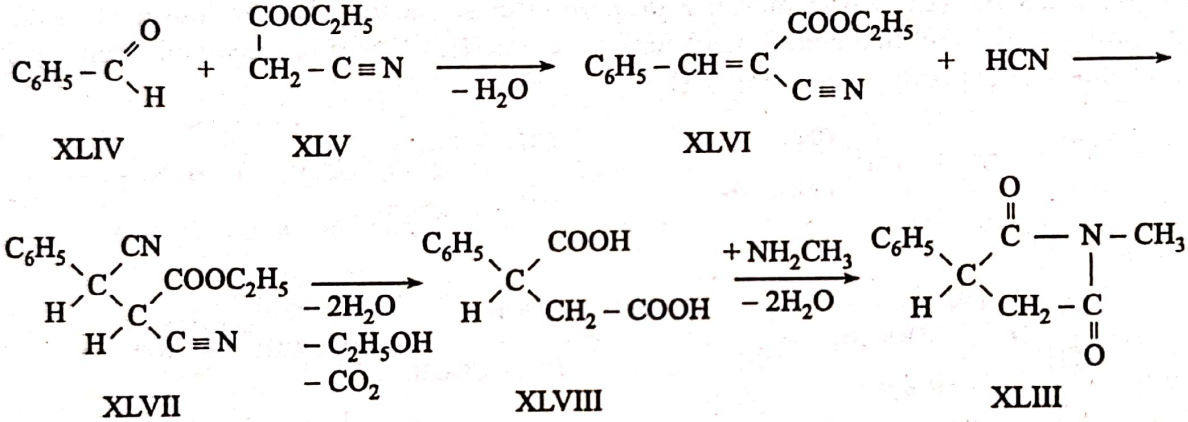
6.8.1. Phensuximide (DCI) (XLIII)

▶ **N-Metil-2-fenilsuccinimida**



XLIII

Sinteză: prin condensarea benzaldehidei (XLIV) cu cianacetatul de etil (XLV) se obține benziliden-cianacetatul de etil (XLVI) la care se adiționează HCN formându-se dinitrilul acidului 2-fenil-3-carbetoxi-succinic (XLVII); acesta, prin hidroliză totală la nivelul grupărilor nitril și ester, se transformă în acidul fenil-succinic (XLVIII). Prin condensarea (XLVIII) cu metilamina se obține fensuximida (XLIII) [10]:



Pulbere cristalină fină, cu p.t. 71-73°C, solubilă în apă 4,2 mg/ml la 25°C, solubilă în metanol și etanol. Soluția apoasă este stabilă la pH 2-8 însă hidrolizează la pH mai alcalin.

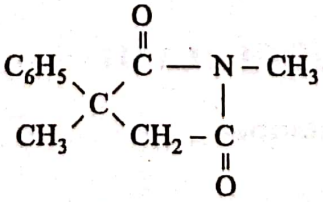
Se utilizează ca tratament inițial în epilepsia minoră.

Produse farmaceutice:

Milontin (Parke, Davis, Anglia)

6.8.2. Methsuximide (DCI) (XLIX)

▶ **N,2-Dimetil-2-fenilsuccinimida**



XLIX

Pulbere cristalină cu p.t. 52-53°C, solubilă în metanol, solubilă în apă la pH 7(25°C) 2,8 mg/ml.

Se utilizează în micul rău epileptic.

Efectele secundare (disfuncții hepatice, perturbări psihice etc.) apar la aproximativ 30% din pacienții tratați.

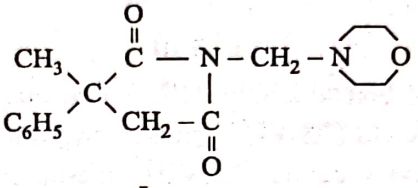
Produse farmaceutice:

Celontin (Parke, Davis, Belgia)

Petinutin (Parke, Davis, Elveția)

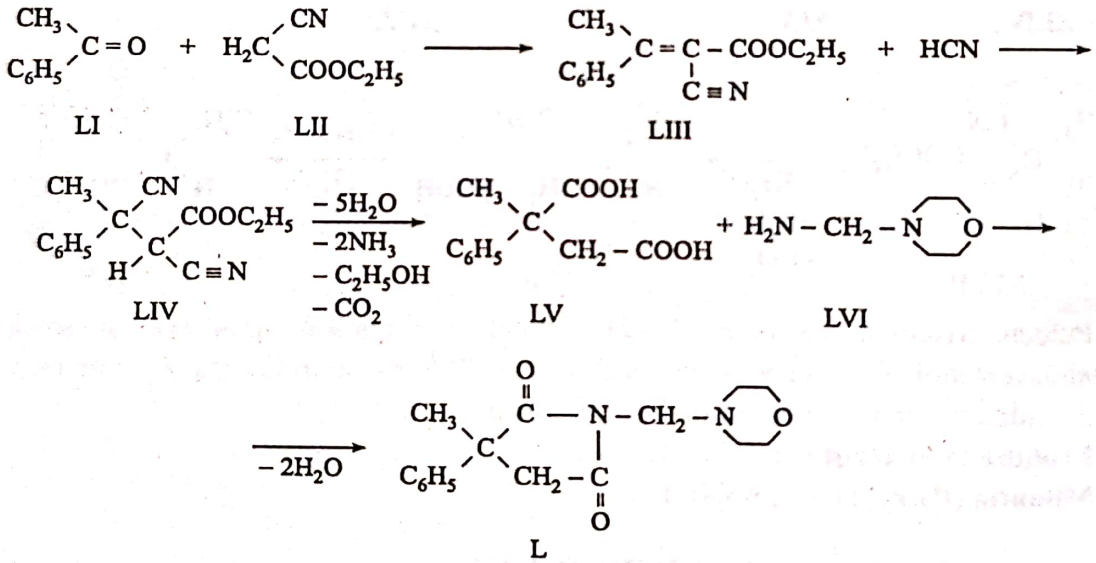
6.8.3. Morsuximide (DCI) (L)

▶ **3-Metil-1-moroflinometil-3-fenil-pirolidin-2,5-diona**



L

Sinteză: prin condensarea acetofenonei (LI) cu cianacetatul de etil (LII) se obține intermediarul (LIII) la care se adiționează HCN rezultând dinitrilul acidului 2-metil-2-fenil-3-carbetoxisuccinic (LIV) prin hidroliza grupării ester și decarboxilare și hidroliza totală a grupărilor nitril se obține acidul metil-fenil-succinnic (LV), care la tratare cu aminometil-morfolina (LVI) rezultă morsuximida (L):



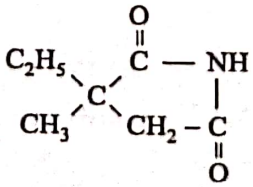
Se prezintă sub formă de pulbere albă cristalină.

Este activă în micul rău epileptic, uneori utilizându-se și în tratarea nevralgiei de trigemen.

Se administrează pe cale orală, inițial în doze de 0,250 g de 2-3 ori/zi iar apoi doza se mărește la 0,5 g de 3-4 ori/zi.

6.8.4. Ethosuximide (DCI) (LVII)

▶ **3-Etil-3-metil-2,5-pirolidindiona**



LVII

Pulbere cristalină cu p.t. 64-65°C, solubilă în apă 190 mg/ml.

Se utilizează în micul rău epileptic. Este eficientă de asemenea în convulsiile mioclonice. Este mai puțin toxică decât trimethadiona. Manifestă şi acțiune analgezică fiind utilizat în nevralgia de trigemen însă este mai puțin activ decât crabamazepina.

Se foloseşte sub formă de capsule de 0,250 g, soluție de uz oral cu un conținut de 0,250 g ethosuximidă în 15 picături.

Produse farmaceutice:

Emeside, capsule conținând 250 mg ethosuximide; sirop conținând 250 mg ethosuximide/5 ml;

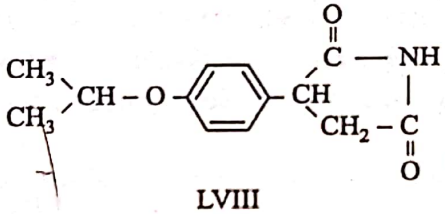
*__Petinimid__, caps., 250 mg (Gerot, Austria);

*__Suxinutin__, sirop 250 mg/5 ml; caps., 250 mg (Parke Davis, Germania);

Zorontin (Parke, Davis, Anglia), capsule conținând 250 mg ethosuximide; sirop conținând 250 mg ethosuximide/5 ml.

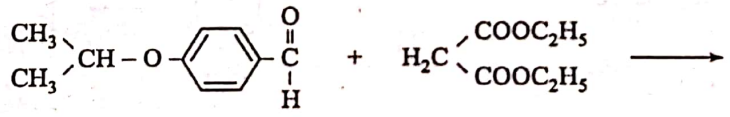
6.8.5. Puphemidum (LVIII)

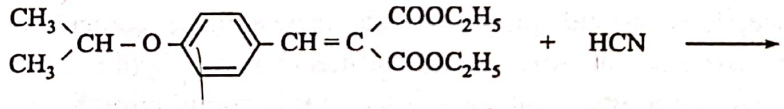
▶ **p- Izopropoxifenilsuccinimida**

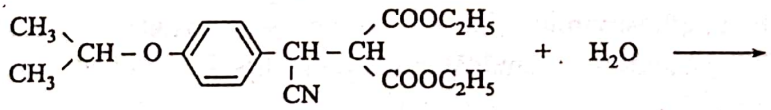


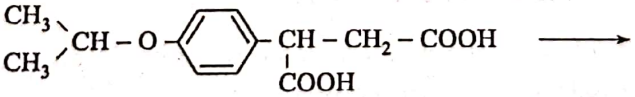
LVIII

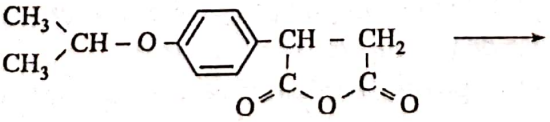
Sinteza pufemidului se poate realiza conform următorei succesiuni de reacții [49]:

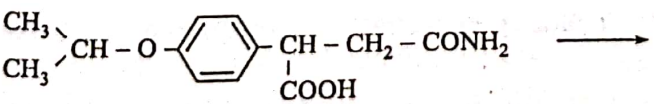


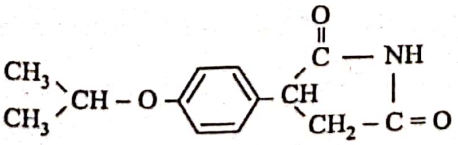












LVIII

Pulbere cristalină albă, p.t. 81-90°C, greu solubilă în apă, solubilă în alcool şi alţi solvenţi organici [7,49].

Este anticonvulsivant utilizat în tratarea micului rău epileptic.

Se administrează per os, pentru adulţi iniţial 0,250 g de 3 ori/zi iar în cazul în care nu s-a obţinut efectul terapeutic dorit se pot creşte dozele până la 1,5 g/zi. La copiii până la 7 ani se administrează 0,125 g de 3 ori/zi, peste 7 ani 0,250 g de 3 ori/zi.

Se poate utiliza în asociere cu alte preparatre antiepileptice.

Pentru a preîntâmpina apariţia unor efecte secundare (greţuri; vărsături), preparatul se administrează la 1-1,5 ore după masă.

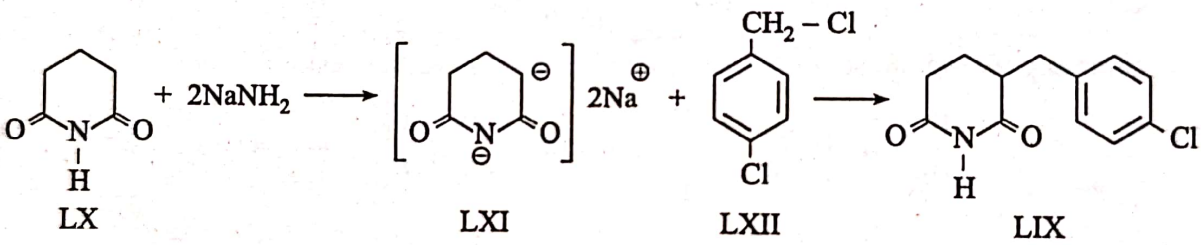
Contraindicaţii: afecţiuni acute ale ficatului şi rinichilor, hiperkinezie, ateroscleroză.

6.8.6. 2-(4-Clorobenzil)-glutarimida (LIX)

Obţinerea acestui compus este comunicată în 1990 în urma sintezei şi cercetării farmacologice a unor derivaţi din seria 2-benzilglutarimidei.

Pentru evaluarea efectului antiepileptic a fost reţinută 2-(4-clorobenzil)-glutarimida (LIX) ca fiind derivatul cel mai activ [19].

Sinteză: prin tratarea glutarimidei (LX) cu $NaNH_2$ în amoniac lichid se formează dianionul (LXI) care prin reacţionare cu clorura de p-clorobenzil (LXII) în eter etilic anhidru se transformă în (LIX):



LX LXI LXII LIX

2-(4-Clorobenzil)-glutarimida în experimentările pe animale, conferă o bună protecţie faţă de convulsiile produse cu pentetrazol, şocuri electrice, bicuculină, picrotoxină şi stricnină.

Studiat comparativ cu unele anticonvulsivante utilizate în clinică - phenitoin, carbamazepin, phenobarbital, ethosuximidă şi acid valproic - s-a constatat că noul derivat sintetizat prezintă un profil farmacologic asemănător acidului valproic.

Relaţii între structura chimică şi activitatea antiepileptică

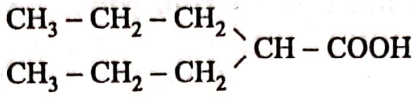
Testările privind activitatea antiepileptică efectuate pe animale cu numeroşi derivaţi ai succinimidei au evidenţiat unele aspecte privind relaţia structură chimică-activitate:

- introducerea substituienţilor metil şi etil în poziţiile 2 şi 3 conferă un efect maxim de protecţie faţă de convulsiile produse de pentetrazol şi electroşoc;
- introducerea radicalului metil în poziţia 5 intensifică protecţia faţă de convulsiile induse cu pentetrazol;
- activitatea de protecţia faţă de pentetrazol scade prin creştere lungimii radicalului alchil din poziţiile 2, 3 şi 5;
- introducerea radicalului fenil în poziţiile 2 şi 3 diminuă activitatea de protecţia faţă de convulsiile produse de pentetrazol şi intensifică activitatea de protecţie faţă de convulsiile produse prin eletroşoc [4].

Scanned with OKEN Scanner

6.9. ACID VALPROIC (DCI) (LXIII)

▶ **Acid 2-propilpentanoic**



LXIII

A fost sintetizat în 1882 de Burton.

Este un lichid incolor cu p.f. 221-222°C la presiunea 1 atm., solubil în apă (1,3 mg/ml) şi foarte solubil în solvenţi organici.

Prezintă un maximum de absorbţie în UV la 213 nm şi un coeficient de extincţie molară 86.pKa = 4,8.

Sarea de sodiu a acidului valproic este o pulbere cristalină albă, higroscopică. Este foarte solubilă în apă şi în majoritatea solvenţilor organici polari (metanol, acetonă).

Sărurile de calciu şi magneziu ale acidului valproic sunt insolubile în apă.

Recent a fost obţinut un complex constituit din cantităţi egale molar de valproat de sodiu şi acid valproic, denumit sodium hydrogen bis-2-propylpentoate sau divalproex sodium, în scopul utilizării clinice.

Însuşirile antiepileptice ale acidului valproic au fost descoperite în 1963 de către Meunier care l-a utilizat drept solvent în experimentarea unor compuşi cu însuşiri anticonvulsivante [12,39-40,45,51,68].

Primele experimentări clinice au fost efectuate în 1964 de Carraz; este introdus în terapeutică în Franţa în 1967 sub numele de depakine iar în 1978 în SUA, pentru tratarea epilepsiei [16].

În ultimii ani au fost obţinuţi noi derivaţi ai acidului valproic cu biodisponibilitate crescută. Astfel s-a utilizat valproatul de calciu, care, comparativ cu sarea de sodiu nu este higroscopic. Studiindu-se biodisponibilitatea acestuia comparativ cu sarea de sodiu şi acidul valproic în diferite forme farmaceutice (capsule, sirop şi comprimate) nu s-au observat deosebiri în farmacocinetică.

Experimentări asemănătoare s-au efectuat cu sodium hydrogen divalproat care, în apă, disociază în acid valproic şi valproat de sodiu. În acest caz nu s-au observat modificări semnificative în ceea ce priveşte concentraţiile plasmatice realizate şi parametrii legaţi de eliminare. În schimb, viteza de absorbţie a sodium hydrogen divalproatului condiţionat sub forma de tablete este mult mai rapidă.

A fost studiată amida acidului valproic, valpromide (dipropilacetamida) ca prodrug al acidului valproic, utilizată deja în unele ţări din Europa, comparativ cu acidul vaproic, pe voluntari sănătoşi.

S-au constatat fluctuaţii ale nivelului plasmatic în acid valproic considerabil mai mici în cazul pacienţilor sănătoşi cărora li s-a administrat valpromide. Aceste diferenţe s-ar datora unei absorbţii şi eliminări mai încete a acidului vaproic rezultat în urma hidrolizei valpromidei. Datele obţinute confirmă faptul că valpromide este prodrug al acidului valproic.

Un alt prodrug important al acidului valproic este esterul acestuia cu 1,4-dihidrotrigomelina care asigură prezenţa acidului valproic în SNC peste 24 ore [65].

Dintre efectele secundare ale acidului valproic sunt de menţionat hepatotoxicitatea, confirmată a fi datorată acidului 2-n-propil-4-pentenoic, unul dintre metaboliţii săi importanţi şi teratogenitatea.

Scanned with OKEN Scanner

S-a stabilit că teratogenitatea acidului valproic, spre deosebire de acțiunea sa antiepileptică, este stereoselectivă [12], de aceea se fac eforturi privind obținerea de analogi lipsiți de acest neajuns [15, 25, 50].

Produse farmaceutice:

*Convulex, caps., 150 mg; 300 mg; sirop 50 mg/ml (Gerot, Austria);

*Convulsofin, compr., 300 mg (AWD, Germania);

Depakene;

Depakin;

Deprakine;

*Diprozin, drageuri conținând 30 mg, 50 mg Valpromide (Pliva, Croația);

Epilim;

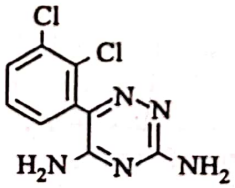
*Petilin, drageuri, 200 mg, 500 mg (Remedica, Cipru).

6.10. FENILTRIAZINE

Pornindu-se de la constatarea că unele medicamente antiepileptice cum ar fi fenitoina, fenobarbitalul, primidona, manifestă efect antifolat, s-a emis ipoteza că acțiunea antiepileptică a acestor medicamente s-ar datora tocmai acestui efect. Această ipoteză fiind confirmată, cercetătorii de la Wellcome Laboratories au inițiat un program de căutare de substanțe cu însușiri anticonvulsivante în clasele de derivați cu proprietăți antifolice. Așa s-a ajuns la studiul feniltriazinelor din care s-a remarcat 3,5-diamino-6-(2,3-diclorfenil)1-1,2,4-triazina (lamotrigine) cu un puternic efect anticonvulsivant dar cu slabe însușiri antifolice.

6.10.1. Lamotrigine (DCI) (LXIV)

▶ **3,5-Diamino-6-(2,3-diclorofenil)1,2,4-triazina**



LXIV

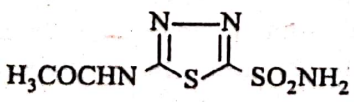
Pulbere cristalină, albă, puțin solubilă în apă și etanol (1 mg/ml) [21].

Medicament antiepileptic cu profil farmacologic asemănător fenitoinei și carbamazepinei [3]. Este aproximativ de 2 ori mai activă decât fenitoina și de aproximativ 3-4 ori mai activă decât fenobarbitalul [36, 54].

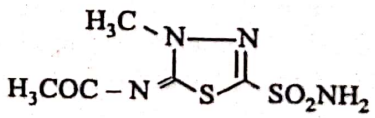
Efectele secundare sunt rare și în special de natură alergică [44].

6.11. SULFONAMIDE

Unele sulfamide inhibitoare ale anhidrazei carbonice au însușiri anticonvulsivante în experimentările efectuate pe animale și sunt utilizate ca antiepileptice la om. Cele mai cunoscute sulfamide cu asemenea proprietăți sunt acetazolamida (LXV) și methazolamida (LXVI):



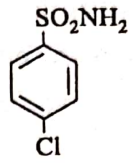
LXV



LXVI

Utilizarea acestor sulfamide ca anticonvulsivante este limitată de apariția rapidă a toleranței la efectul antiepileptic [53, 76].

Rezultate deosebit de promițătoare pentru proprietățile antiepileptice s-au obținut de curând cu un derivat din această clasă 4-clorobenzosulfamida (ADD-55051) [8]:

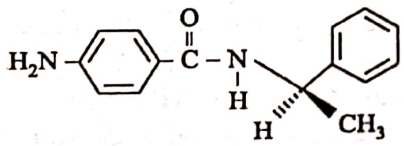


Se apreciază că 4-clorobenzensulfanomida este un nou prototip de substanțe cu însușiri antiepileptice.

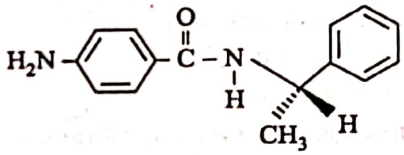
6.12. AMINOBENZAMIDE

Cercetări recente privind găsirea de noi structuri chimice cu proprietăți anticonvulsivante inițiate de "Antiepileptic Drug Development Program" au stabilit că unele 4-amino-N-aril și N-arilalchilbenzamide se remarcă printr-o înaltă activitate anticonvulsivantă.

Dintr-un mare număr de derivați a fost selectat compusul (S,R)4-amino-N-(α-metilbenzil)benzamida (LY 188544) ai cărui enantiomeri R (LY 188546) (LXVII) și S(LY 188545) (LXXVIII) au fost cercetați în vederea stabilirii potențialului anticonvulsivant [37]:



LY 188546
LXVII



LY 188545
LXVIII

Profilul anticonvulsivant s-a determinat prin testele clasice cu șoc electric, pentetrazol, picrotoxină și bicuculină și s-a stabilit că este foarte asemănător fenobarbitalului și mai puțin apropiat fenitoinei și carbamazepinei [9].

La administrarea orală izomerul S(LY 188545) este de 2,2 mai activ decât izomerul R(LY 188546).

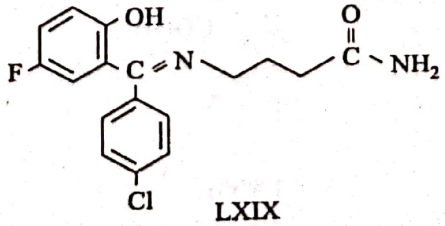
Efectele toxice ale ambilor izomeri sunt minime [38].

6.13. DERIVAȚI AI ACIDULUI γ-AMINOBUTIRIC (GABA)

Cercetările în vederea obținerii de medicamente antiepileptice prin modificarea structurii chimice sau prin sinteza de derivați apropiați structural acidului γ-aminobutiric, s-au putut iniția după stabilirea rolului acestui aminoacid la nivelul SNC, evidențierea receptorilor $GABA_A$ și $GABA_B$, descoperirea de substanțe cu însușiri agoniste sau antagoniste față de acești receptori.

6.13.1. Progabide (DCI) (LXIX)

▶ **4-(4'-Cloro-5-fluoro-2-hidroxibenzhidrilidenamino)-butiramida**



LXIX

Este primul derivat din această serie introdus în terapeutică în 1984 în Franța.

Prin metabolizare se transformă în acidul corespunzător (SL 75102), amida acidului γ-aminobutiric şi GABA. S-a demonstrat că atât produşii de metabolizare cât şi progabide însăşi manifestă însuşiri GABA-mimetice [67].

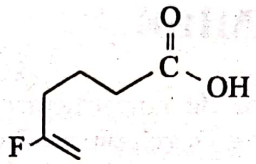
Spectrul şi intensitatea acţiunii anticonvulsivante sunt comparabile cu ale medicamentelor antiepileptice clasice, fiind activ în toate formele de epilepsie.

Produse farmaceutice:

Gabrene.

6.13.2. Vigabatrin (DCI) (LXX)

▶ **Acid 4-amino-5-hexenoic**



LXX

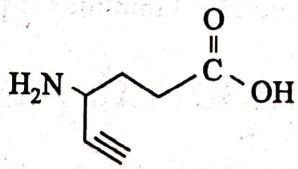
Înregistrat ca medicament antiepileptic în 1989 în Anglia şi Franța iar în 1992 în Germania.

Este inhibitor ireversibil al GABA - transaminazei şi ca atare conduce la creşterea concentraţiei GABA la nivel cerebral [44].

Vigabatrin este din punct de vedere chimic 4-vinilderivatul GABA [20]. Atomul C_4 devenind asimetric, activitate inhibitoarie asupra GABA-transaminazei prezintă enantimerul S(+) [66]; cu toate acestea în terapeutică se utilizează racematul, amestecul formelor S(+)/R(-) [28,60,67].

S-au obţinut rezultate favorabile în tratarea unor forme de epilepsie rezistente la alte antiepileptice, atât la adult cât şi la copii [44].

Un alt derivat al GABA inhibitor al GABA-aminotrasferazei, aflat în faza cercetărilor de laborator ca eventual antiepileptic, este acidul 4-amino-5-hexinoic (LXXI) (γ-etinil GABA)[5]:

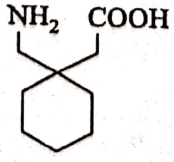


LXXI

Însuşiri anticonvulsivante dar prin alt mecanism de acţiune (GABA-mimetic) prezintă compusul CM 40142, de asemenea derivat al GABA [16].

6.13.3. Gabapentin (DCI) LXXII)

▶ **Acid 1-(aminometil)-ciclohexanacetic**



LXXII

Scanned with OKEN Scanner

Înregistrat ca medicament antiepileptic în 1993 în Anglia iar în 1994 în SUA.

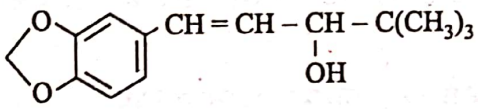
Se prezintă sub formă de cristale incolore cu p.t. 165-167°C, solubilitatea în apă la 20°C fiind > 10% [67].

Experimentat clinic pe 750 bolnavi, în doze de până la 3600 mg/zi timp de trei ani nu s-au înregistrat efecte secundare notabile [3,44].

6.14. STRUCTURI DIVERSE

6.14.1. Stiripentol (DCI) (LXXIII)

▶ **4,4-Dimetil-1-|(3,4-metilen-dioxi)fenil|-1-penten-3-ol**



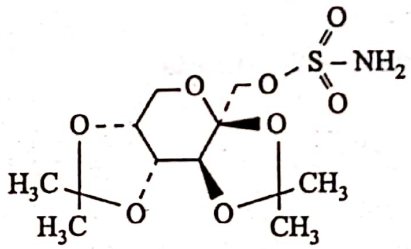
LXXIII

Stiripentol aparține derivaților alcoolului alilic, clasă nouă de compuşi chimici cu însuşiri anticonvulsivante /63/.

Au fost obținute rezultate favorabile în tratarea cu stiripentol a unor forme severe de epilepsie, refractare la alte medicamente antiepileptice /65/.

6.14.2. Topiramate (DCI) (LXXIV)

▶ **2,3:4,5-Di-O-isopropiliden-β-D-fructopiranosa sulfamat**



LXXIV

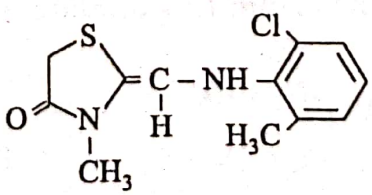
Acțiune antiepileptică comparabilă cu a fenitoinei.

Se află în faza a II-a a experimentărilor clinice în SUA şi Europa.

Administrat în doze de 1200 mg/zi nu interacționează cu fenitoina, carbamazepina sau valproatul de sodiu [3].

6.14.3. Ralitoline (DCI) (LXXV)

▶ **(Z)-6'-Cloro-3-metil-4-oxo-Δ2,α-tiazolidinaceto-o-toluidid**



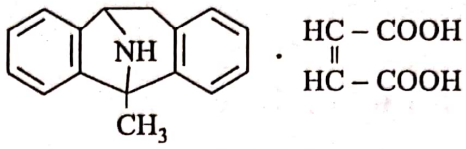
LXXV

Un nou antiepileptic cu timp de înjumătățire mic care se află în cercetări clinice.

Scanned with OKEN Scanner

6.14.4. Dizocilpine maleate (DCI) (LXXVI)

▶ **(+)-10,11-Dihydro-5-metil-5H-dibenzo-|a,d|ciclohepten-5,10-imina maleat**



LXXVI

Este mai activ decât fenitoina în modelele experimentale de epilepsie.
Nu manifestă efecte sedative.

6.14.5. Milacemide hydrocloride (DCI) (LXXVII)

▶ **2-(Pentilamino)-acetamido monochlorhidrat**

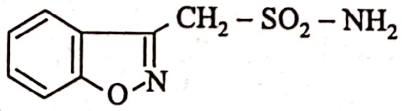
$$CH_3\text{-}(CH_2)_4\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}NH_2 \cdot HCl$$

LXXVII

Penetrează cu uşurinţă în creier şi se metabolizează la glicinamidă şi glicină. Creşte nivelul glicinei în creier dar are şi un efect direct de inhibare a funcţiei neuronale, prin aceasta exercitându-şi efectul antiepileptic. Este lipsit de efecte sedative.

6.14.6. Zonisamide (DCI) (LXXVIII)

▶ **1,2-Benzizoxazol-3-metansulfanomida**



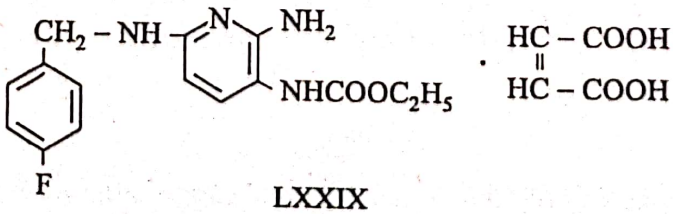
LXXVIII

Experimentările clinice efectuate în SUA şi Japonia pe copii şi adulţi au evidenţiat efectul medicamentului în special în epilepsia mioclonică [30,44,49].

În SUA cercetările au fost oprite deoarece administrarea de zonisamide este însoţită de formarea de calculi renali [3].

6.14.7. Flupirtine maleate (DCI) (LXXIX)

▶ **2-Amino-6|(p-fluorobenzil) amino|-3-piridincarbamat de etil maleat**



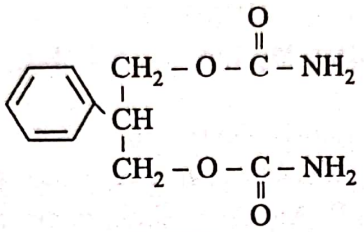
LXXIX

Derivat piridinic cu efecte analgezice centrale care se instalează rapid şi sunt de lungă durată.

A fost experimentat ca antiepileptic în doze de 800 mg/zi fără a apărea efecte adverse notabile.

6.14.8. Febamate (LXXX)

▶ **2-Fenil-1,3-propandiolcarbamat**



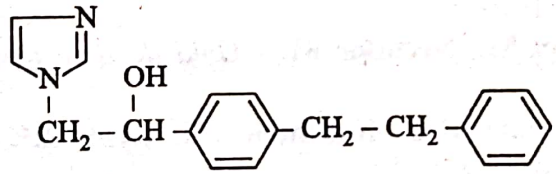
LXXX

Este un dicarbamat apropiat ca structură de meprobamat.

Are o toxicitate foarte scăzută fiind bine tolerat la doze foarte mari [3,44].

6.14.9. Denzimol (DCI) (LXXXI)

▶ **(±)-α-(p-Fenetilfenil)-imidazol-1-etanol**



LXXXI

Derivat imidazol-arilalchilic care este eficient față de convulsiile produse prin electroşoc, pentetrazol şi alte substanțe, în experimentări efectuate pe şoareci şi şobolani [22-23].

Profilul preclinic al acestui medicament este asemănător fenitoinei [24,61].

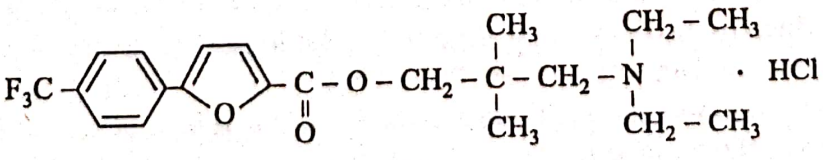
Studii preliminarii clinice efectuate în 1986 pe voluntari sănătoşi au arătat că prezintă un timp de înjumătățire de aproximativ 3,7 ore.

Este activ în epilepsia petit-mal.

Creşte nivelul seric al carbamazepinei.

Cercetări inițiale în 1975 în SUA în cadrul The Anticonvulsivant Drug Development Program au condus la studierea a peste 15.000 compuşi chimici pentru obținerea de noi antiepileptice [73].

Din noianul de compuşi cercetați a fost reținut derivatul codificat F-721 (5-/p-trifluorometilfenil/-2-furoat de 3-dimetilamino-2,2-dimetilpropil (LXXXII):



LXXXII

ca nou tip de structură chimică cu activitatea anticonvulsivantă [73].

F-721 se află în stadiul experimentărilor clinice.

Au mai fost evidenţiate însuşiri antiepileptice în seria unor fenilalcoolamide [52], esteri ai acidului 3-amino-2-pirolcarboxilic [35], N-arililzoxazolcarboxamide [41], butirolactone [57], 1,3,4-oxadiazoli [6], derivaţi 3-substiuiţi ai 17-metilmorfinanului [27], pirazolo/1,5-a/pirido/3,4-c/pirimidinei [71] şi a altor compuşi chimici [62].

Bibliografie

1. **Blitz H.** - *Ber. Detsch. Chem. Ges.*, 1908, 41, 1379 - 1393
2. **Blum J.E., Haefely W., Jalfre M., Pole P., Schafer K.** - *Arzneim. Forsch.*, 1973, 23, 377 - 389
3. **Brodie J.M., Porter J.R.** - *Lancet* 1990, 336, 425-426
4. **Browne R.T.** - *Other succinimides. Methsuximide* in "Antiepileptic Drugs", Third Edition, edited by R. Levy, R. Meldrum, J.K., Penry and F.E. Dreifuss, Raven Press, Ltd., New York, 1989, 707-714
5. **Burke R.J., Silverman B.R.** - *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 9329 - 9340
6. **Cesur N., Cesur Z., Gürsoy A.** - *Arch. Pharm.* (Weinheim) 1992, 325, 623-624
7. **Chambou J.M., Molimard J.C., Classi R., Maruani J., Rodier D., Sigault G., Leyris R., Roncucci R., Biziere K.** - *Arzneim. Forsch.*, 1984, 34 (II), 1017-1021
8. **Clark C.R., Mc Millian C.L.** - *Epilepsia* 1990, 31, 4, 474 - 478
9. **Clark C.R.** - *Epilepsia* 1988, 2, 198 - 203
10. **Cojocaru Zenaida şi colab.** - *Chimie farmaceutică*, curs anul IV, partea I-a, Litografia IMF Iaşi, 1979
11. **Dănilă Gh., Cotrău M., Nechifor M.** - *Ghid de date toxicologice*, Ed. Medicală Bucureşti, 1984
12. **Dikinson R.G., Haeland R.C., Kaufman S.N., Lynn R.K., Gerber N.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 241 - 247
13. **Dobrescu D.** - *Farmacoterapie practică*, Ed. Medicală Bucureşti, 1989
14. **Dumenova E.M.** - *Farmakol. i toxikol.*, 1966, 29, 522 - 524
15. **Elmazar A.M.M., Hauch R.S., Nau H.** - *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1993, 82, 12, 1255 - 1258
16. **Frey H.H., Löscher W.** - *Arzneim. Frosch.*, 1976, 26, 299-301
17. **Frigerio A., Fanelli R., Biandrate P., Passerini G., Moreselli P.L., Garattini G.** - *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, 1144 - 1147
18. **Gerber N., Mays D.C., Donn K.H., Laddu A., Gutrie R.M., Turlapaty P., Quon C.Y., Rivenburg W.K.** - *J. Clin. Pharmacol.*, 1988, 28, 1023 - 1032
19. **Goehring R.R., Greenwood D.T., Nwokogu G.C., Pisipati J.S., Rogers T.G., Wolfe J.F.** - *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 926 - 931
20. **Gram L.** - *Vigabatrin* in "Comprehensive Epileptology" edited by Mogens Dam and Lennart Gram, Raven Press, New York, 1990, 631 - 640
21. **Gram L.** - *Potential antiepileptic drugs. Lamotrigine*, in "Antiepileptic Drugs, Third Edition, edited by R. Levy, R. Mattason, B. Meldrum, J.K. Penry and F.E. Dreifusss, Raven Press, Ltd. New York, 1989, 947 - 1953
22. **Graziani G., Barbadaro E., Testa R.** - *Arzneim. Forsch.*, 1983, 33, 1168 - 1173
23. **Graziani G., Barbadoro E., Testa R.** - *Arzneim. Forsch.*, 1983, 33, 1155 - 1160
24. **Graziani G. Tirone F., Barbarado E., Testa R.** - *Arzneim. Forsch.*, 1983, 33, 1161-1168

Scanned with OKEN Scanner

25. **Hadad S., Vreee B.T., van der Kleijn E., Bialer M.** - *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1992, 81, 10, 1047 - 1050
26. **Hauck S., Nau H.** - *Pharmaceutical Research* 1992, 9, 7, 850-855
27. **Hauck Newman A., Brevan K., Bowery N., Tortella C.F.** - *J. Med. Chem.*, 1992, 30, 4135 - 4142
28. **Holland D.K., Mc Keon C.A., Canney J.D., Covey F.D., Ferrendelli A.J.** - *Epilepsia* 1992, 33, 6, 981 - 986
29. **Houtkooper M.A., Lammerstma A., MeyerJ.W.A., Goedhart D.M., Meinardi H., van Oorschot C.A.E.H., Blom G.F., Höppener R.J.E.A., Hulsman J.A.R.** - *Epilepsia* 1987, 28, 6, 693 - 698
30. **Ito T., Yamaguchi T., Miyazaki H., Sekine Y., Shimizu M., Ishida S., Yagi K., Kakegawa N., Seino M., Wada T.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 1581 - 1586
31. **Kopelevich M.V.** - *Usephi Himii* 1979, 98, 7, 1273 - 1296
32. **Kopelevich M.V., Sytinsky I.A., Gunar V.I.** - *Him. Pharm. Zhur.*, 1981, 5, 27-39
33. **Kovalev G.I., Koplevich V.M., Bulanova L.N., Gursky R.N., Gunar V.I., Raevsky N.S.** - Him. Pharm. Zhur., 1979, 10, 18 - 23
34. **Kutt H.** - *Hydantoins* in "Comprehensive Epileptology" edited by Mogens Dam and Lennart Gram, Raven Press, New York, 1990, 563 - 577
35. **Langner A., Rätzer J., Rickert H., Nerlich C., Franke P.** - *Pharmazie* 1993, 48, 11, 849 - 853
36. **Leach M. J., Marden C.M., Miller A.A.** - *Epilepsia* 1986, 27, 5, 490 - 497
37. **Leander J.D., Robertson D.W., Clark C.R., Lawson R.R., Rathbun R.C.** *Epilepsia* 1988, 29, 1, 83 - 90
38. **Leander J.D., Lawson R.R., Robertson D.W.** - *Neuropharmacology* 1988, 27, 6, 623 - 628
39. **Lebreton S., Carraz G., Meunier H., Beriel H.** - *Therapie* 1964 a, 19, 451-453
40. **Lebtreton S., Carraz G., Beriel H., Meunier H.** - *Therapie* 1964 b, 19, 457-464
41. **Leprage F., Tombert F., Cuvier G., Marivain A., Gillardin M.J.** - *Eur. J. med. Chem.*, 1992, 27, 581 - 593
42. **Leppik E.I.** - *Carbamazepine* in "Comprehensive Epileptology" edited by Mogens Dam and Lennart Gram, Raven Press, 1990, 525 - 535
43. **Leppik E.I., Boucher R., Wilder B.J., Shirinivas Murthy V., Rask C.A., Watridge C., Gaves M.N., Rangel R.J., Turlapaty P.** - *Epilepsia* 1989, 30 (Suppl. 2), 22 - 26
44. **Loiseau P.** - *Eur. Neurol.*, 1994, 34, 4 - 10
45. **Löscher W., Esenwein H.** - *Arzneim. Forsch.*, 1978, 28, 782 - 787
46. **Maschovski M.D.** - *Lekarstvennîe sredstva*, Ed. Cartea moldovenească, Kişinău, 1989
47. **Langner A., Rätzer J., Rickert H., Nerlich C., Franke P.** - *Pharmazie* 1993, 48, 11, 849 - 853
48. **Masuda Y., Karasawa T., Shiraishi Y., Hori M., Yoshida K., Shimizu M.** - *Arzneim. Forsch.*, 1980, 30, 477 - 483
49. **Matsumoto K., Miyazaki H., Fujii T., Kagemoto A., Maeda T., Hasimoto M.** - *Arzneim. Forsch.*, 1983, 33, 961 - 968
50. **Mergen F., Lambert M.D., Goncalvessaraiva C.J., Poupaert H.J.,** - *J. Pharm. Pharmacol.*, 1991, 43, 815 - 816
51. **Meunier H., Carraz G., Meunier Y., Eymard P., Aimard M.** - *Therapie* 1963, 18, 435 - 445

Scanned with OKEN Scanner

52. **Meza-Toledo E.S., Zenteno-Garcia T.M., Juarez-Carvajal E., Martinez-Munoz D., Carvajal-Sandoval G.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1990, 40/(II), 12, 1289 - 1291
53. **Mikes F., Boshart G., Ganz A.J., Waser P.G.** - *Arzneim. Forsch.*, 1979, 29, 1583 - 1588
54. **Miller A.A., Wheatley P.L.** - *Br.J. Pharmacol.* (Proc. Suppl.) 1985, 85, 366 - 369
55. **Miller A.A., Weathely P., Saweâyer A.D., Baxter G.M., Roth B.** - *Epilepsia* 1986, 27, 5, 483 - 489
56. **Mndzhoyan O.L., Avetisyan S.A., Akopyan N.E., Gerrasimyan D.A., Dzhagtspanyan I.A., Pashinyan S.A.** - *Him. Pharm. Zhur.*, 1983, 6, 257 - 261
57. **Mori N., Fukatsu T.** - *Epilepsia* 1992, 33, 6, 994 - 1000
58. **Morpurgo C.** - *Arzneim. Forsch.*, 1971, 21, 1727 - 1734
59. **Müller R.K.** - *Die toxicologisch-chemische Analyse*, Verlag Theodor Steinkopff, Dresden 1976
60. **Nanavati M.S., Silverman B.R.** - *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 9341 - 9349
61. **Nardi D., Tajan A., Leonardi A., Pennini R., Portioli F., Magistretti M.J., Subissi A.** - *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 727-732
62. **Peterson M.E., Xu K., Holland D.K., Mc Keon C.A., Rothman M.S., Ferrendelli A.J., Covey F.D.** - *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 275 - 286
63. **Poisson M., Huguet F., Savattier A., Bakri-Logeais F., Narcisse G.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1984, 34 (I), 199 - 204
64. **Pöldinger W., Schmidlin P., Wieder F.** - *Index Psychopharmacorum*, sechste vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Verlag Hans Huber Bern Stuttgart Wien, 1983
65. **Pop E., Bodor N.** - *Epilepsy Research* 1992, 13, 1 - 16
66. **Sabers A., Gram L.** - *Pharmacology and Toxicology* 1992, 70, 237 - 243
67. **Satzinger G.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1994, 44 (I), 3, 261 - 266
68. **Schäfer H., Lührs R.** - *Arzneim. Forsch.*, 1978, 28, 657 - 662
69. **Schäfer H.** - *Primidone, chemistry and methods of determination* in "Antiepileptic drugs", Third Edition, edited by R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum, J.K. Penry and F.E. Dreifuss, Raven Press, Ltd. New York, 1989, 379 - 389
70. **Schindler W.** - *Brevet SUA 2 948 718*, 1960 (C.A. 1961, 55, 1671)
71. **Selleri S., Bruni F., Costanzo A., Guerrini G., Malmberg Aiello P., Iavarone G., Martini C.** - *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, 27, 985 - 990
72. **Suleimanyan N.E., Nazaryan I.M., Dzhagatspanyan I.A., Odabashyan B.A.** - *Him. Pharm. Zhur.*, 1982, 8, 910 - 913
73. **Swinybard A.E., Wolf H.H., White S.H., Skeen A.G., Stark G.L., Albertson T., Pong F.S., Drust G.E.** - **Epilepsy Research** 1993, 15, 35 - 45
74. **Sytinsky I.A., Soldatenkov T.A.** - *Uspehi himii* 1979, 98,7, 1256 - 1272
75. **Tanboll E., Lindström S., Klem W., Gyerstad G.** - *Epilepsy Res.*, 1990, 7, 59 - 64
76. **Woodbury D.M., Kemp J.W.** - *Other Antiepiletic Drugs. Sulfonamide and Derivatives: acetazolamide*, in "Antiepileptic Drugs. Third Edition, edited by R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum., J.K. Penry and F.E. Dreifuss, Raven Press, Ltd. New York, 1989, 947 - 1953
77. x x x - *Farmacopeea Română*, ediția a X-a, Editura Medicală București, 1993

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7
ANTIPARKINSONIENE

Antiparkinsonienele sunt substanțe care ameliorează unele tulburări caracteristice sindromului parkinsonian: hipertonia musculară, hipokinezia, tremorul.

Aceste fenomene apar ca urmare a unui dezechilibru între sistemele dopaminergic-colinergic, datorate diminuării nivelului dopaminei din unele formațiuni ale SNC (nucleul caudat şi putamen) şi creşterea rolului excitator al sistemului colinergic [19, 30]. Medicamentele antiparkinsoniene corectează acest dezechilibru şi prin mecanismul lor de acțiune se clasifică în:

7.1. Anticolinergice
7.2. Agoniști ai dopaminei
7.3. Medicamente care influențează metabolismul dopaminei.

7.1. ANTICOLINERGICE

Până la descoperirea medicamentelor anticolinergice de sinteză, pentru tratarea parkinsonismului, au fost utilizați în mod empiric, alcaloizii din radix belladonae. Începând cu anul 1949 se introduc în terapeutică unii esteri bazici de sinteză cu activitate antiparkinsoniană mult mai specifică decât a esterilor naturali (atropina, scopolamina) /12/.

7.1.1. Esteri bazici naturali

7.1.1.1. Atropina

Se utilizează în parkinsonism pentru ameliorarea tremorului, hipokineziei şi comportarea bolnavilor fără a influența evoluția bolii.

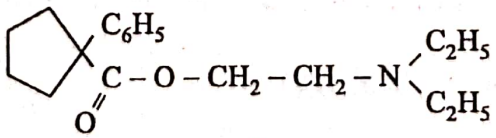
Produse farmaceutice:

*__Sulfat de atropină__, fiole, 1%, 0,25% (Sicomed, România).

7.1.2. Esteri bazici de sinteză

7.1.2.1. Caramiphen (DCI) (I)

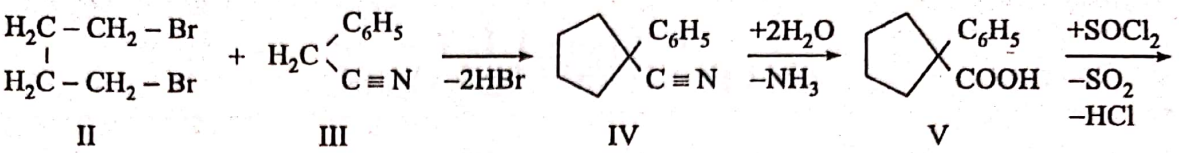
▶ **Esterul β-dietilaminoetilic al acidului 1-fenil-ciclopentan-1-carboxilic**

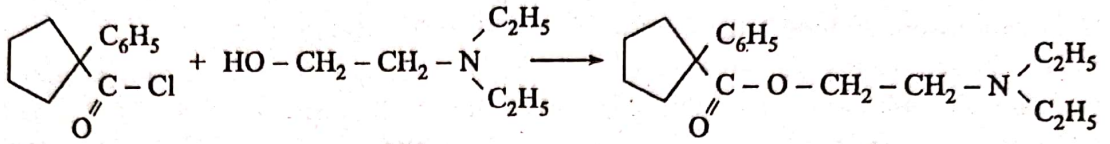


I

Sinteză: condensarea 1,4-dibromobutanului (II) cu nitrilul acidului fenilacetic (III) în prezența etoxidului de sodiu conduce la formarea nitrilului acidului 1-fenil-ciclopentan-1-carboxilic (IV) care prin hidroliză totală se transformă în acidul 1-fenilciclopentan-1-carboxilic (V); la tratarea acestuia cu $SOCl_2$ se obține clorura acidului 1-fenil-ciclopentan-1-caboxilic (VI) care se esterifică la caramiphen (I) prin reacționarea cu N,N-dietilaminoetanol (VII) în prezența piridinei:

Scanned with OKEN Scanner





Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină albă, p.t. 142-146°C, solubilă în apă, etanol, insolubilă în eter.

Etandisulfonatul este o pulbere cristalină albă cu p.t. 115-116°C, solubilă în apă şi etanol.

Se utilizează în toate formele de parkinsonism în doze de 12,5 mg de 3-4 ori/zi [8].

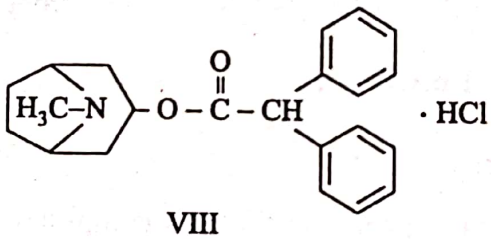
Produse farmaceutice:

Rescaps-D (Geneva, SUA);

Tuss-Ade (Schein, SUA).

7.1.2.2. Diphenyltropin hydrochloride (VIII)

▶ **esterul acidului difenilacetic cu tropanolul clorhidrat**



VIII

Pulbere cristalină albă sau cu tentă crem, uşor solubilă în apă şi alcool.

Ca structură chimică şi însuşiri farmacologice se apropie de atropină; relaxează musculatura netedă şi diminuă secreţiile dar mai puţin intens ca atropina.

Este eficientă în boala Parkinson, putându-se asocia cu L-Dopa. De asemenea, poate fi utilizat în intoxicaţiile cu compuşi organofosforici [8].

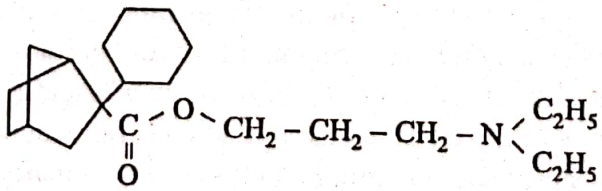
Se administrează pe cale orală în doze de 0,01-0,125 g de 1-2 ori/zi sub formă de comprimate sau picături dintr-o soluţie apoasă 1 % (10-15 picături de 2-3 ori/zi).

Produse farmaceutice:

Tropacin, comprimate conţinând 0,001; 0,003; 0,005; 0,010 sau 0,015 diphenyltropin hydrocloride.

7.1.2.3. Bornaprine (DCI) (IX)

▶ **3-(Dietilamino)propil-2-fenil-2-norbornancarboxilat**



IX

Scanned with OKEN Scanner

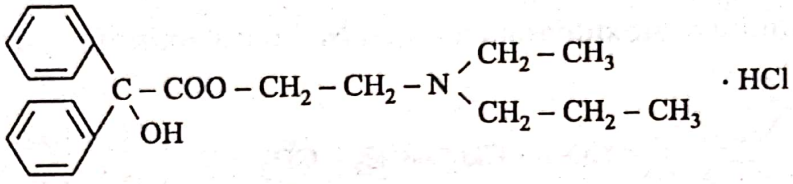
Se utilizează în sindromul parkinsonian, hiperhidrosis în doze cuprinse între 6 şi 12 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Sormodren (Knoll, Ludwigshafen), o tabletă conține 4 mg bornaprin.HCl.

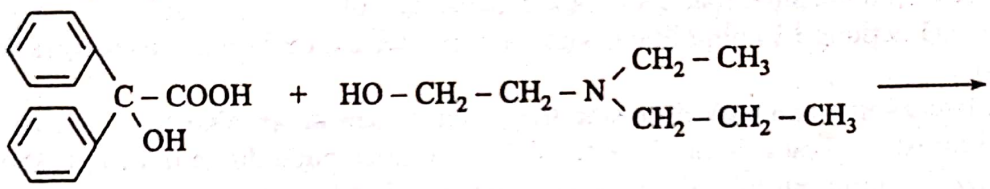
7.1.2.4. Benapryzine hydrochloride (DCI) (X)

▶ **2-(etilpropilamino)etilesterul acidului-α-hidroxi-α-fenilbenzacetic clorhidrat**

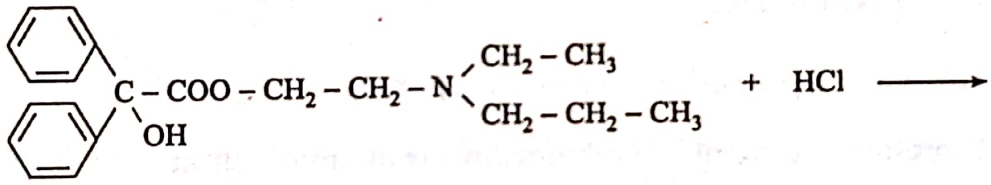


X

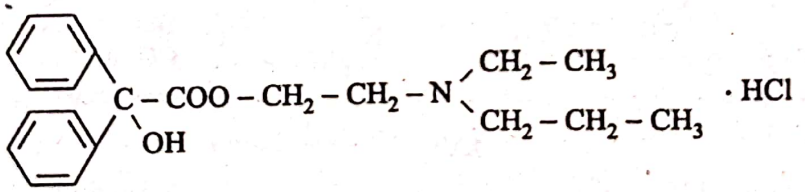
Sinteză: prin esterificarea acidului difenilglicolic (XI) cu 2-etilpropilaminoetanol (XII) se obține baza (XIII) care se transformă în clorhidratul (X):



XI XII



XIII



X

Pulbere cristalină cu p.t. 164-166°C (din butanonă).

Introdus în terapeutică în 1974 de firma Beechamn (Anglia) sub numele de brizin, ca antiparkinsonian.

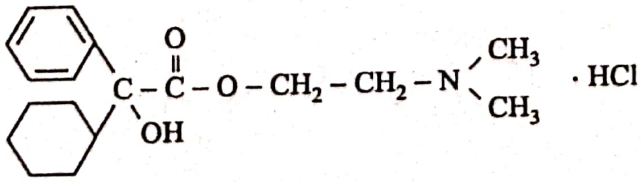
Se administrează pe cale orală în doze de 50 mg de 3-4 ori/zi.

Produse farmaceutice:

Brizin (Beecham Research, Anglia).

7.1.2.5. Amedinum (XIV)

▶ **Esterul acidului fenilciclohexil-glicolic cu N,N-dimetil-aminoetanolul clorhidrat**



XIV

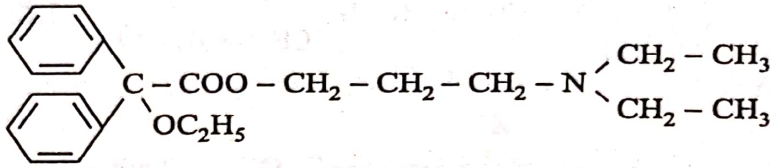
Pulbere cristalină albă, greu solubilă în apă şi alcool.

Ca acţiune farmacologică se apropie de alte medicamente colinolitice cu structură analogă acţionând asupra receptoriloc M-colienergici (centrali şi periferici).

Se foloseşte în boala Parkinson, forma postencefalică, pe cale orală în doze de 0,0015 g de 1-2 ori/zi, iniţial, putându-se ajunge până la 0,009 g/zi.

7.1.2.6. Aethpenalum (XV)

▶ **Esterul acidului α-etoxidifenilacetic cu N,N-dietilaminopropanol clorhidrat**



XV

Pulbere cristalină, albă, foarte solubilă în apă şi alcool.

Manifestă acţiune M-colinolitică centrală şi periferică, de asemenea însuşiri anestezice locale [8].

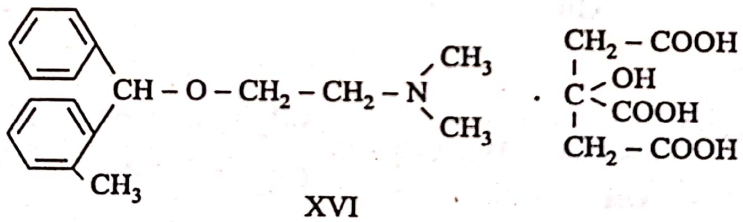
Se utilizează în boala Parkinson şi în tratarea unor pareze spastice.

Se administrează pe cale orală, iniţial 0,05 g/zi, doza putându-se mări la 0,15-0,25 g/zi în 3-4 prize sau intramuscular dintr-o soluţie injectabilă 5 %.

7.1.3. Eteri bazici

7.1.3.1. Orphenadrine citrate (DCI) (XVI)

▶ **N,N-Dimetil-2-|(o-metil-α-fenilbenzil)oxi|etil-amina-citrat**



XVI

Pulbere albă cu p.t. 135-138° C, solubilă în apă.

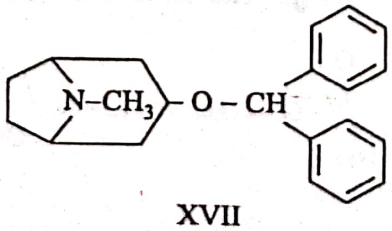
Este antihistaminic şi colinolitic, eficace în tremorul din parkinsonismul postencefalic, în doze de 50-400 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Norflex (Kettelhack Kiker), soluţie injectabilă conţinând 60 mg orphenadrin hidrogencitrat pe fiolă; tablete şi supozitoare conţinând 100 mg, respectiv 75 mg orphenadrin hidrogencitrat.

7.1.3.2. Benzatropine (DCI) (XVII)

▶ **3-(Difenilmetoxi)-tropan**



XVII

Sub formă de metan-sulfonat este o pulbere cristalină, higroscopică, p.t. 142-144°C, solubilă în apă şi alcool. pH-ul soluției apoase este 6.

Are proprietăți anticolinergice, antihistaminice şi anestezice locale, eficiente în tremorul şi rigiditatea din boala Parkinson.

Produse farmaceutice:

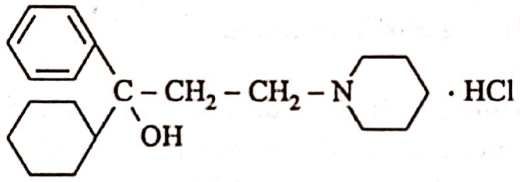
Cogentinol (Astra chemicals), comprimate conținând 2 mg benzatropin-mesilat. Se administrează 1-2 tablete/zi în sindromul parkinsonian (postencefalic, idiopatic, arteriosclerotic).

7.1.4. Aminoalcooli

Pot fi considerați derivați de 3-amino-propan-1-o1 care la atomul C_1, alături de gruparea -OH, conțin un radical fenil, deosebindu-se între ei prin natura celui de al doilea substituent care poate fi: ciclohexil, fenil, ciclopentenil, biciclohepteni iar atomul de azot face parte dintr-un ciclu piperidinic sau pirolidinic.

7.1.4.1. Trihexyphenidyl hydrochloride (DCI) (XVIII)

▶ **1-Fenil-1-ciclohexil-3-(N-pipieridino)-propanol-1 clorhidrat**



XVIII

Pulbere cristalină albă, puțin solubilă în apă, mai solubilă în alcool şi cloroform, solubilă în eter şi benzen. pH-ul soluției apoase 1 % este 5,5-6,0.

A fost introdus în terapeutică în 1949 ca antispastic.

În parkinsonism diminuă rigiditatea musculară. Se utilizează în parkinsonism în perturbări extrapiramidale produse de medicamentele neuroleptice, paralizii spastice.

Se administrează per os, după - sau în timpul meselor, inițial în doze de 0,5 mg/zi, apoi 1-2 mg/zi putându-se ajunge până la 5-6-10 mg.

Produse farmaceutice:

Artane (Belgia);

Bentex (Steinhard, Anglia);

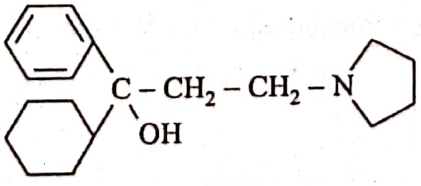
*Fenidil, compr., 2 mg (Hemofarm, Yugoslavia);

*Peragit, compr., 2 mg, 5 mg (Gea, Danemarca);

*Romparkin, compr., 2 mg (Armedica, România).

7.1.4.2. Procyclidine hydrochloride (DCI) (XIX)

▶ **1-Ciclohexil-1-fenil-3-(pirolidin-1'-il)-1-propanol**



XIX

Scanned with OKEN Scanner

Pulbere cristalină albă, p.t. 225-227°C, moderat solubilă în apă, mai solubilă în etanol, insolubilă în eter.

Introdus în terapeutică în 1956 pentru efectele sale anticolinergice periferice.

Se utilizează în parkinsonismul postencefalic sau datorat aterosclerozei, pe cale orală în doze obişnuite de 20-30 mg/zi, repartizate în 3-4 prize, după mese.

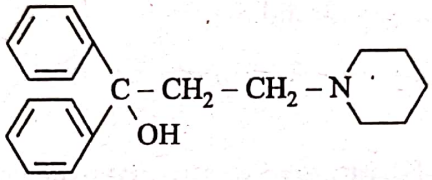
Produse farmaceutice:

Arpicolin Syrup (R.P.Drugs, Anglia).

Procyclid (ICN, Canada)

7.1.4.3. Pridinol (DCI) (XX)

▶ **1,1-Difenil-3-piperidino-1-propanol**



XX

Cristale cu p.t. 120-121°C, solubile în acetonă.

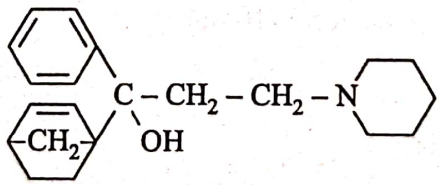
Produse farmaceutice:

Parks 12 (Hommel, Mullheim/Baden), drageuri conţinând 5 mg pridinol.HCl. Se utilizează în parkinsonism, tremor esentialis, Morbus Little de trei ori pe zi câte un drageu.

Parkes Plus (Hommel, Mullheim/Baden), tablete filmate conţinând pridinol.HCl 5 mg, amitriptilin.HCl 10 mg. Se utilizează în boala Parkinson, tulburări psihice şi vegetative de 3 ori/zi, câte o tabletă.

7.1.4.4. Biperiden (DCI) (XXI)

▶ **3-Piperidino-1-fenil-1-biciclohepteni1-1-propanol**



XXI

Pulbere cristalină cu p.t. 112-116°C, puţin solubilă în apă, uşor solubilă în etanol şi metanol.

A fost introdus în terapeutică în 1959 ca anticolinergic.

Se utilizează în toate formele de parkinsonism (postencefalic, idiopatic, aterosclerotic) ajutând la înlăturarea akineziei, rigidităţii şi tremorului.

Obişnuit se administrează pe cale orală sub forma de comprimate dar poate fi utilizat şi parenteral sub formă de soluţie injectabilă conţinând biperiden lactat sau clorhidrat.

Produse farmaceutice:

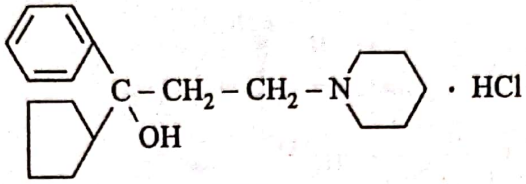
Akineton (Abbott, Anglia);

Tasmolin (Japonia).

Scanned with OKEN Scanner

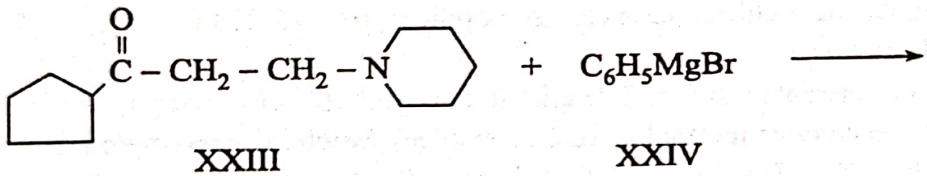
7.1.4.5. Cycrimine hydrochloride (DCI) (XXII)

▶ **1-Fenil-1-ciclopentil-3-pieridino-1-propanol clorhidrat**

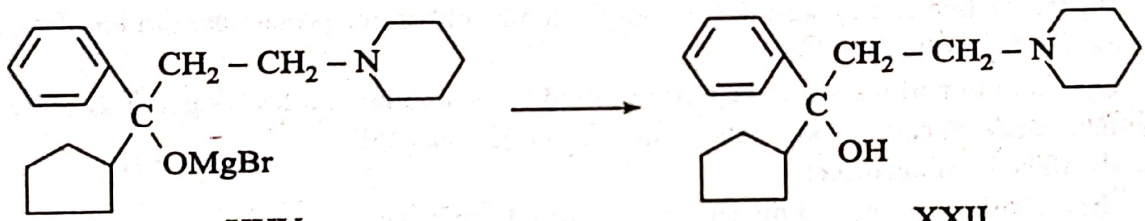


XXII

Sinteză: reacționarea ciclopentil β-(N-piperidil)-etilcetonei (XXIII) cu bromură de fenilmagneziu (XXIV) în mediu de eter anhidru conduce la formarea intermediarului (XXV) care apoi prin hidroliză se transformă în (XXII):



XXIII XXIV



XXV XXII

Substanță albă, fără miros, p.t. 241-244°C, solubilă în apă (1:175), etanol (1:50), cloroform (1:35), insolubilă în eter.

Aceleași utilizări ca trihexifenidil.

Produse farmaceutice:

Pagitane.

7.2. AGONIȘTI AI DOPAMINEI

Agoniștii dopaminei aparțin unor grupe chimice diferite și au capacitatea de a manifesta efect antiparkinsonian prin activarea receptorilor dopaminergici.

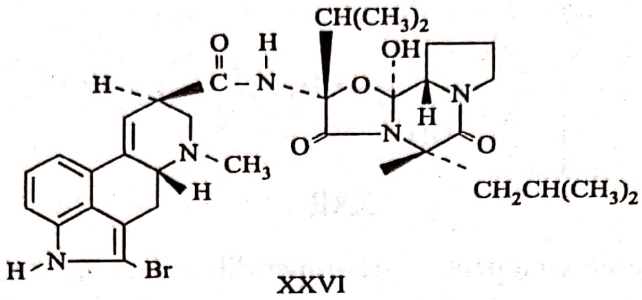
Primele cercetări asupra agoniștilor dopaminei au fost inițiate la sfârșitul anilor '70 și au avut ca obiect unii derivați de semisinteză ai acidului lisergic, urmați apoi de unii compuși aparținând piperazinei (piribendil) și în sfârșit, atenția cercetătorilor s-a oprit asupra unor substanțe medicamentoase cunoscute, apomorfina [5, 17] adamantan și derivați [7, 11, 14, 16, 18, 23, 28-29] sau a unor noi structuri chimice așa cum sunt derivații de izocroman [2-4, 22].

Scanned with OKEN Scanner

7.2.1. Derivați de semisinteză ai alcaloizilor din ergot

7.2.1.1. Bromocriptine (DCI) (FRX) (XXVI)

▶ **2-Bromoergocriptina**



XXVI

Sinteză: bromurarea ergocriptinei cu N-bromosuccinimida în dioxan absolut la 60°C urmată de purificare prin cromotografiere pe coloană de oxid de aluminiu.

Cristale din amestec metil-etil-cetonă și eter izopropilic cu p.t. 215-218°C; $|\alpha|_D^{20}$ - 195°C (C = 1 în clorură de metilen).

Metansulfonatul se prezintă sub formă de cristale din metil-etil-cetonă cu p.t. 192-196°C; $|\alpha|_D^{20}$ + 95° (C = 1 în amestec metanol-clorură de metilen). Solubilitatea în mg/ml, la 25°C: metanol 910; etanol 23,0; apă 0,8; cloroform 0,45; benzen ,0,5; hexan < 0,1.pKa = 4,90.

Bromocriptina este agonist dopaminergic, inhibă eliberarea prolactinei din hipofiză, suprimă lactația postpartum [6].

Este utilă în parkinsonism, acțiunea ei fiind comparabilă cu a levodopei. Este activă și în unele cazuri în care levodopa nu-și manifestă eficiența [26].

Produse farmaceutice:

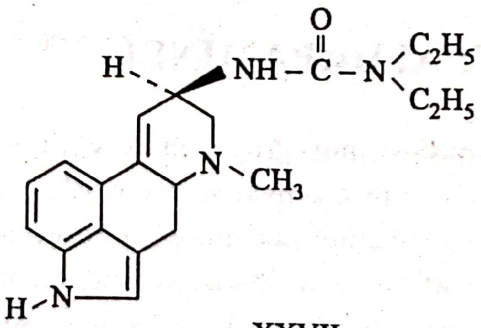
***Brocriptin**, compr., 2,5 mg (ICCF, Biofarm, România);

Pravidel 5 mg-10 mg (Sandoz), o capsulă conținând bromocriptin mesilat 5,735 mg, respectiv 11,47 mg.

Se utilizează în boala Parkinson idiopatică și postencefalică.

7.2.1.2. Lisuride (DCI) (XXVII)

▶ **3-(9,10-Didehidro-6-metil-ergolin-8,α-il)1,1-dietilureea**



XXVII

Efecte dopaminergice și serotoninergice postsinaptice utilizat în doze de 5 mg/zi în asociere cu levodopa în tratarea parkinsonismului.

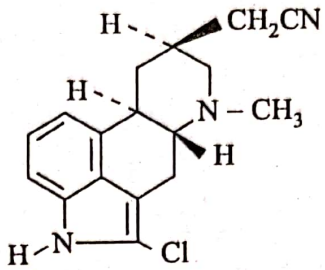
Produse farmaceutice:

Cuvalit (Schering, Germania).

Scanned with OKEN Scanner

7.2.1.3. *Lergotrile (DCI) (XXVIII)*

▶ **2-Cloro-6-metil-8-acetonitrilergolina**

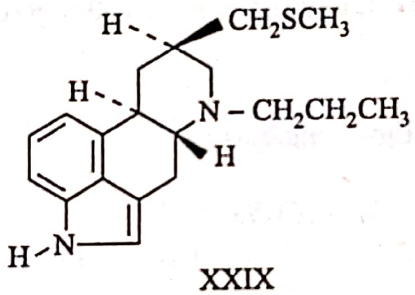


XXVIII

Are acțiune stimulatoare a receptorilor dopaminergici, fiind utilizat ca antiparkinsonian în doze de 100-150 mg/zi, cu efecte asemănătoare bromocriptinei.

7.2.1.4. *Pergolide (DCI) (XXIX)*

▶ **8-|(Metiltio)metil|-6-propilergolina**



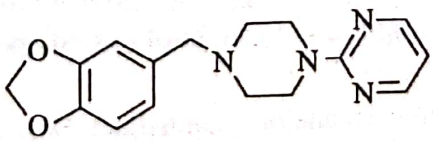
XXIX

Substanță solidă cu p.t. 206-209°C.
Sub forma de mesilat, cristale cu p.t. 225°C.
Agonist dopaminergic, evaluat cu antiparkinsonian în 1980.
Se utilizează în doze de 2-4 mg/zi în asociere cu levopoda.

7.2.2. Derivați ai piperazinei

7.2.2.1. *Piribedil (DCI) (XXX)*

▶ **2-|4-(3,4-Metilendioxibenzil)piperazino|pirimidina**



XXX

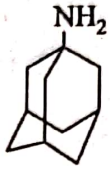
Cristale din etanol anhidru cu p.t. 98°C.
Agonist central dopaminergic, activ în diminuarea tremorului din parkinsonism.
Produse farmaceutice:
Circularina (Searle, Spania);
Trivastal (Eutherapie, Franța).

Scanned with OKEN Scanner

7.2.3. Derivați de adamantan

7.2.3.1. Amantadine (DCI) (XXXI)

▶ **1-Aminoadamantan**



XXXI

Sub formă de clorhidrat: cristale din etanol absolut şi eter anhidru cu p.t. 360°

C. Solubil în apă (1:20), practic insolubil în eter.

Inițial a fost utilizat ca antiviral față de virusul gripei A_2, mai târziu s-a constatat eficacitatea în parkinsonism.

Efectul terapeutic se explică prin stimularea eliberării dopaminei din depozitele neuronale şi creşterea sensibilității receptorilor dopaminergici la mediatori (dopamina).

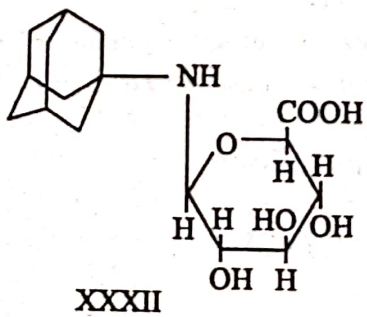
Se administrează pe cale orală, în timpul mesei 100 mg/zi după care doza poate fi crescută treptat până la 500 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Viregyt-K, caps, 100 mg (Egis, Ungaria).

7.2.3.2. Gludantanum (XXXII)

▶ **1-Aminoadamantanglucuronida**



XXXII

Pulbere cristalină albă sau cu tentă slab gălbuie, greu solubilă în apă şi alcool.

Se utilizează în parkinsonismul de diferite etiologii, în special cel posttraumatic şi produs de neuroleptice.

Mecanismul de acțiune este asemănător amantadinei. Spre deosebire de aceasta este mai puțin toxic şi traversează cu mai multă uşurință bariera hematoencefalică.

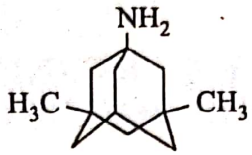
Se administrează pe cale orală după mese de 2-4 ori/zi câte 0,200 g.

Se poate asocia cu colinolitice şi levodopa.

Scanned with OKEN Scanner

7.2.3.3. *Memantine (DCI) (XXXIII)*

▶ **1,3-Dimetil-5-aminoadamantan**



XXXIII

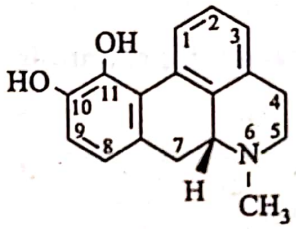
Derivat dimetilat al amantadinei evaluat de curând ca medicament antioparkinsonian [7, 11, 14, 16, 18,23, 28-29].

Produse farmaceutice:

Akatinol.

7.2.4. Apomorfina (XXXIV)

▶ **5,6,6a,7-Tetrahidro-6-metil-4H-dibenzo/d,e,g/chinolin-10,11-diol**



XXXIV

Sinteză: prin încălzirea morfinei cu HCl sau clorură de zinc.

Substanță solidă sub formă de cristale hexagonale, solubilă în alcool, acetonă, cloroform, greu solubilă în apă, benzen, eter etilic, eter de petrol.

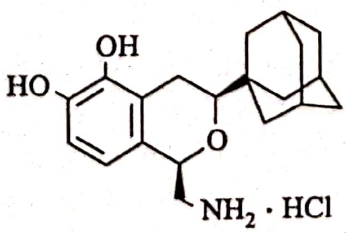
Cunoscută de foarte mult timp ca substanță cu însușiuri emetice, de curând s-a stabilit că apomorfina este unul din cei mai puternici agoniști ai dopaminei [17]. Administrată s.c. manifestă o puternică și rapidă acțiune antiparkinsoniană.

Efectele secundare ale apomorfinei (greață, vărsături, azotemie) pot fi contracarate prin administrarea acesteia subcutanat în asociere cu domperidone [17].

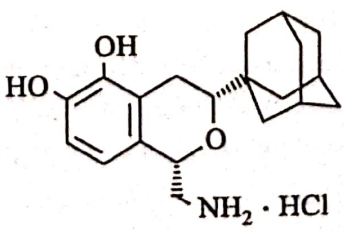
De curând au fost sintetizați o serie de derivați de izocroman cu însușiri agoniste selective și de lungă durată pentru receptorii dopaminergici D_1 [2-4]. A fost reținut ca deosebit de activ compusul A-77636.

A-77636 (XXXV)

▶ **(1R,3S)-3-(1'-Adamantil)-1-aminometil-3,4-dihidro-5,6-dihidroxi-1H-2-benzopiran clorhidrat**



XXXV



XXXVI

A-77636 este agonist selectiv pentru receptorii dopaminergici D_1 şi inactiv faţă de receptorii D_2. În experimentări de laborator efectuate pe şoareci şi şobolani cu parkinsonism indus, la administrarea s.c. şi p.o., s-a dovedit deosebit de activ, spre deosebire de antipodul său optic A-77641 (XXXVI) lipsit de activitate.

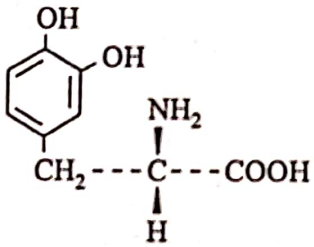
Derivatul A-77636 se află în experimentare clinică.

7.3. MEDICAMENTE CARE INFLUENŢEAZĂ METABOLISMUL DOPAMINEI

Pornindu-se de la constatarea că în parkinsonism este scăzută concentraţia în dopamină în ganglionii bazali ai creierului, pentru tratarea acestei afecţiuni s-a propus folosirea de substanţe care să poată conduce la creşterea concentraţiei în această amină, la nivelul SNC. Dopamina ca atare nu poate fi utilizată în acest scop deoarece ea nu poate traversa bariera hematoencefalică, de aceea, în locul dopaminei s-a propus utilizarea DOPA (dioxifenilalanina) cu structură chimică apropiată dopaminei care la administrarea orală se absoarbe bine, pătrunde în SNC, se decarboxilează în dopamină răspunzătoare de efectul terapeutic.

Levodopa (DCI) (XXXVII)

▶ **Acid 2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoic**



XXXVII

Pulbere cristalină sau cristale incolore sau de culoare albă, p.t. 276-278°C, $|\alpha|^{13}_{D}$ -13,1° (c=5,12 în HCl 1N), UV_{max}(HCl 0,001 N): 225; 280 nm (100 g ε 3,79; 3,42), uşor solubilă în HCl diluat şi acid formic, solubilă în apă 66 mg/40 ml. Practic insolubilă în etanol, benzen, cloroform şi acetat de etil.

În prezenţa umezelii şi în atmosferă de oxigen se oxidează rapid închizându-se la culoare.

Se utilizează izomerul levo - obţinut prin sinteză, care este considerabil mai activ decât ceilalţi izomeri optici ai DOPA.

Levodopa se absoarbe bine la administrarea pe cale orală, concentraţia maximă sanguină realizându-se după 1-2 ore.

Cea mai mare parte din levodopa este decarboxilată în unele ţesuturi (la nivelul ficatului, rinichilor, intestinului) în dopamină care nu poate traversa bariera hematoencefalică. Pentru a diminua procesul de decarboxilare se utilizează inhibitori ai dopa-decarboxilazei: carbidopa, benserazid.

Utilizarea levodopei în parkinsonism înlătură complet sau parţial rigiditatea şi akinezia însă tremorul este mai puţin influenţat. Acţiunea levodopei este intensă în parkinsonismul aterosclerotic, mai puţin în cel postencefalic şi ineficace în cel medicamentos.

Se administrează pe cale orală în timpul mesei sau după masă, iniţial 0,25 g/zi, după 2-3 zile doza mărindu-se cu încă 0,25 g, ajungându-se la doză zilnică de 3 g.

Poate fi administrată concomitent cu medicamente colinolitice sau amantadină.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicații: ateroscleroză, boala hipertensivă, insuficiență renală, hepatică, cardiacă, sarcină.

Nu se asociază cu vitamina B_6, care blochează acțiunea levodopei sau cu inhibitorii MAO. De asemenea s-a constatat că acțiunea ei este diminuată când se asociază cu papaverina.

Se condiționează sub forma de capsule și tablete conținând 0,25 g și 0,50 g levodopa.

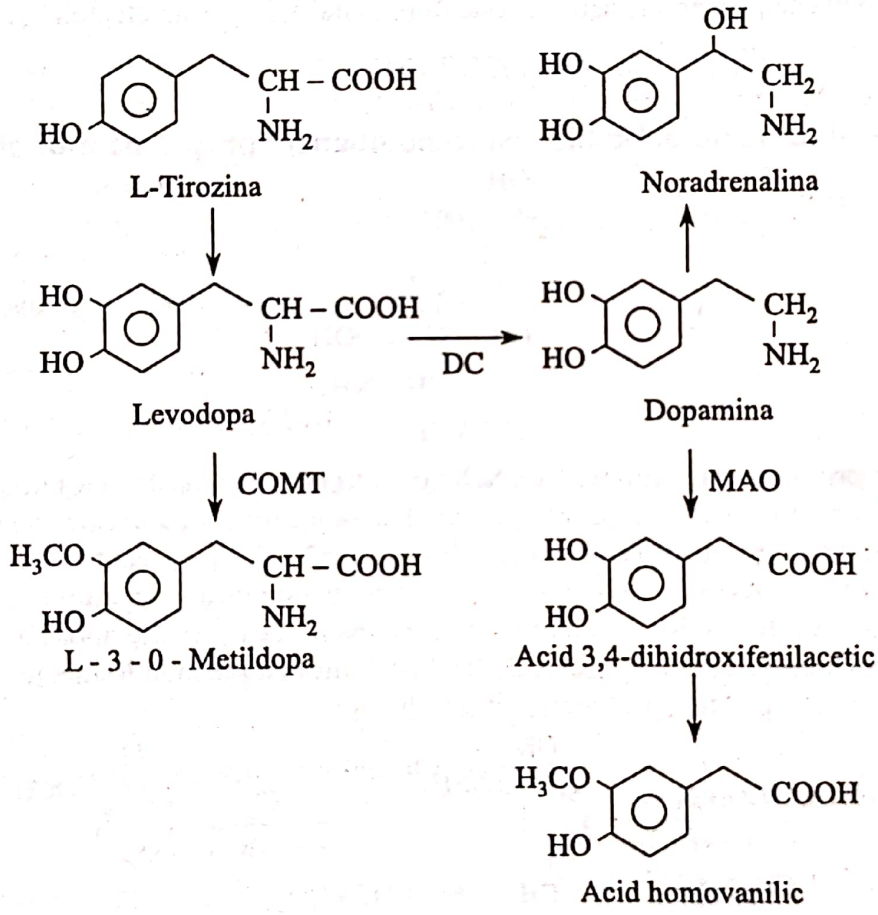
Produse farmaceutice:

Brokadopa (Merckle, Blaubeuren), capsule cu acțiune retard conținând 125-250-400-500 mg levodopa.

Larodopa (Roche, Greuzach, Wyhlen), tablete conținând 500 mg levodopa;

*__Madopar__, caps., comprimate conținând levodopa+benserazida: 62 mg/5 mg; 125 mg/250 mg; 200 mg/50 mg (Hoffmann, La Roche, Elveția; Galenika, Iugoslavia).

În organism levodopa și dopamina sunt supuse unor procese metabolice reprezentate în următoarea schemă:



DC = dopa - decarboxilaza
MAO = monoaminoxidaza
COMT = catecol-3-0-metiltransferaza

Căile principale de metabolizare cuprind:

- decarboxilarea levodopei sub acțiunea levodopa-decarboxilazei;
- 3-0-metilarea levodopei prin acțiunea catecol-3-0-metiltransferazei la L-3-0-Metildopa;
- oxidarea dopaminei sub acțiunea MAO la acid 3,4-dihidroxifenilacetic.

Ca atare, prin utilizarea unor substanțe care pot împiedica metabolizarea levodopei și dopaminei s-ar putea realiza concentrații crescute de dopamină în organism utile în parkinsonism.

Se cunosc câteva grupe de asemenea medicamente antiparkinsoniene:
- inhibitori ai levodopa-decarbozilazei;
- inhibitori ai MAO;
- inhibitori ai catecol-3-0-metiltransferazei (COMT).

De curând s-a stabilit că nivelul concentrației L-dopei endogene poate fi crescut prin stimularea tirozinhidoxilazei [1, 22]

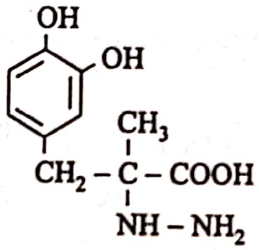
7.3.1. Inhibitori ai levodopa-decarboxilazei

Pentru diminuarea efectelor secundare şi intensificarea efectului ei terapeutic s-a propus utilizarea levodopei în asociere cu inhibitori ai decarboxilării periferice (extracerebrale) ai levodopei. Asemenea substanțe sunt: carbidopa şi benserazid.

Utilizarea acestor inhibitori blochează transformarea levodopei în dopamină în țesuturile periferice, asigurând traversarea unei cantități mai mari de levodopa prin bariera hematoencefalică, ajutând la realizarea unor concentrații ridicate de dopamină la nivelul creierului. S-a constatat că prin aceste asocieri este diminuată şi frecvența efectelor secundare.

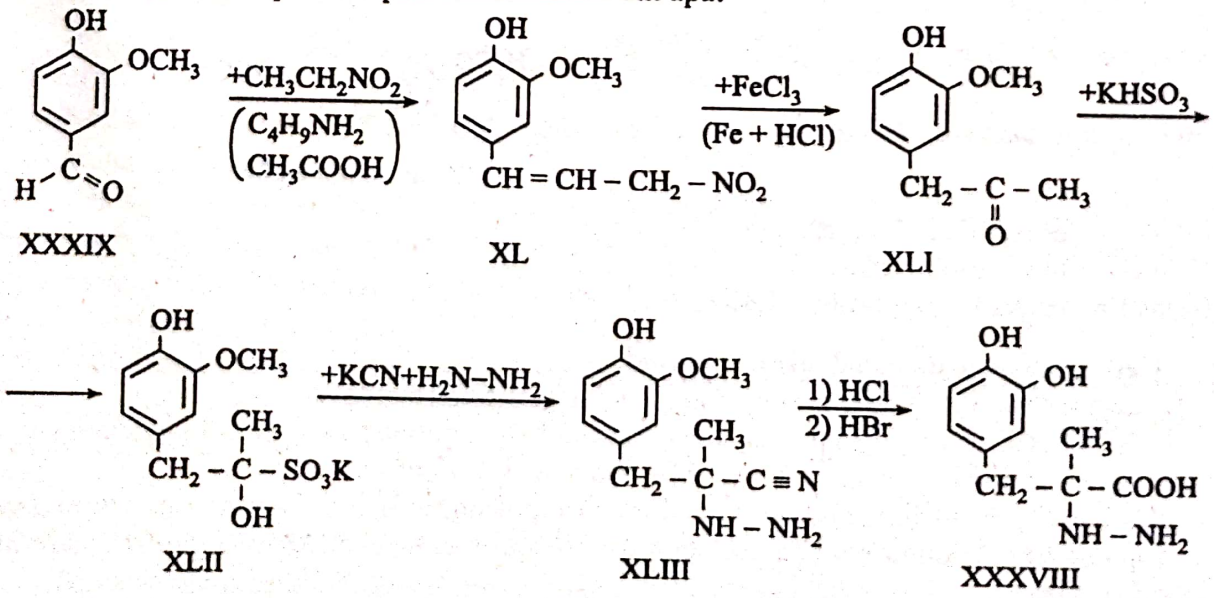
7.3.1.1. Carbidopa (DCI) (XXXVIII)

▶ **Acid S-α-hidrazino-3,4-dihidroxi-α-metilbenzenpropionic monohidrat**



XXXVIII

Sinteză: prin tratarea vanilinei (XXXIX) cu nitroetan în amestec cu butilamina şi acid acetic în toluen se formează 1-(2-nitropropen-1-il)-4-hidroxi-3-metoxibenzenul (XL); prin refluxarea acestuia cu un amestec format din Fe, $FeCl_3$, HCl concentrat se obține cetona (XLI). Cu ajutorul $KHSO_3$, (XLI) se transformă în compusul de adiție (XLII) care se tratează cu un amestec de KCN şi hidrat de hidrazină 85 % în soluție apoasă la temperatura camerei, obținându-se intermediarul (XLIII). Prin hidroliza acestuia în mediu acid se obține (XXXVIII), care se purifică prin recristalizare din apă:



XXXIX XL XLI XLII XLIII XXXVIII

Cristale cu p.t. 203-205°C (din apă).

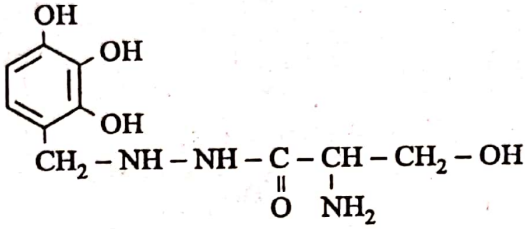
Inhibitor al levodopa-decarboxilazei utilizat în asociere cu levodopa în tratarea parkinsonismului.

Produse farmaceutice:

Nacom-100 (Frosst Pharma), o tabletă conține carbidopa.H_2O 27 mg și levodopa 250 mg.

7.3.1.2. Benserazide (DCI) (XLIV)

▶ **N-(DL-Seril)-N'-(2,3,4-trihidroxibenzil)-hidrazina**



XLIV

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină, albă, p.t. 146-148°C, solubilă în apă.

Inhibitor al levodopa-decarboxilazei utilizat în asociere cu levodopa în tratarea parkinsonismului.

Produse farmaceutice:

Madopar (Roche), o capsulă conține levodopa 50, 100 sau 200 mg alături de benserazid. HCl 14,25; 28,5 sau 57 mg.

Se administrează în timpul mesei sau după masă.

Sinemet.

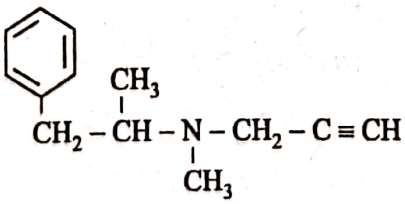
7.3.2. Inhibitori ai MAO

Una din căile majore de metabolizare a dopaminei constă în transformarea acesteia sub acțiunea MAO în acid 3,4-dihidroxifenilacetic.

În creierul uman, dopamina este substrat "in vitro" pentru MAO-A cât și pentru MAO-B, pe când "in vivo" este metabolizată mai mult de MAO-B.

7.3.2.1. Selegiline (DCI) (XLV)

▶ **(-)-N,α-Dimetil-N-2-propinilbenzenetanamina**



XLV

Ulei, $b_{p(0,8)}$ 92-93°C, n_D^{20} -11,2°. Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 141-142°C, $|\alpha|^{25}_D$ - 10,8° (c= 6,48 în apă).

Inhibitor selectiv al MAO tip B (care produce dezaminarea oxidativă a dopaminei) și inhibitor al captării monoaminelor de către neuronii catecolaminici [13].

Se utilizează în parkinsonism în asociere cu levodopa ca atare sau cu inhibitori ai levodopa-decarboxilazei [25].

Scanned with OKEN Scanner

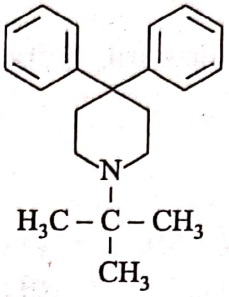
Produse farmaceutice:

Movergan (Degussa Ph.Gr.-Asta), o tabletă conține 5 mg selegilin.HCl 5 mg.

Se administrează 1-2 tablete dimineața după micul dejun în combinație cu levodopa.

7.3.2.2. Budipine (DCI) (XLVI)

▶ **1-terț-Butil-4,4-difenilpiperidina**



XLVI

Inhibitor al MAO-B utilizat în tratarea parkinsonismului [15, 23].

Produse farmaceutice:

Parkinsan (RFG)

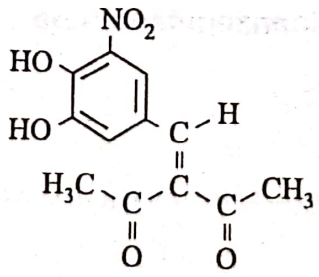
Ro 16-6327 este un inhibitor reversibil al MAO-B cu mare selectivitate de acțiune și constituie prototipul unei noi clase de medicamente antiparkinsoniene [19].

7.3.3. Inhibitori ai catecol-3-0-metiltransferazei (COMT)

O cale importantă de metabolizare a levodopei, în special în prezența inhibitorilor dopa-mindecarboxilazei, o constituie 0-metilarea acesteia la gruparea -OH din poziția 3 de către 3-0-metiltransferaza (COMT). Produsul de metilare, 3-0-metildopa nu mai poate funcționa ca precursor al dopaminei. De aceea inhibarea catecol-3-0-metiltransferazei protejează levodopa de inactivare, conducând la creşterea concentrației ei cerebrale [15, 19, 27].

7.3.3.1. Nitecapone (DCI) (XLVII)

▶ **3-(3,4-Dihidroxi-5-nitrobenziliden)-2,4-pentandiona**



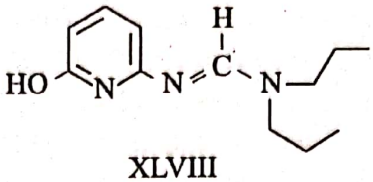
XLVII

A fost sintetizată în 1989 în cadrul unui program de cercetare privind descoperirea de-inhibitori activi ai COMT [12].

În experimentări efectuate pe animale şi voluntari sănătoşi, s-a constatat că nitecapone produce o inhibare de peste 50% a COMT, creşterea conținutului în levodopa şi diminuarea excreției de dopamină-0-demetilată [9, 12].

7.3.3.2. CGP 28014 (XLVIII)

▶ **N-(2-Piridin-6-il)-N',N'-di-n-propilformamidina**

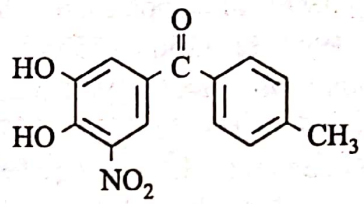


XLVIII

Inhibitor specific al COMT cu durată şi intensitate a acţiunii comparabile cu ale tropolonei [27]. Se apreciază că acest derivat ar putea deveni un medicament important în tratarea parkinsonismului [12].

7.3.3.3. Ro 40-7592 (XLIX)

▶ **3,4-Dihidroxi-4'-metil-5-nitrofenona**



XLIX

Derivat sintetizat în anul 1990, cu acţiune de inhibare competitivă a COMT atât la nivelul creierului cât şi în ţesuturile periferice [7, 14].

Administrat concomitent cu benserazida şi levodopa, Ro 40-7592 blochează formarea 3-0-metildopei şi creşte nivelul concentraţiei dopaminei din plasmă şi creier [7].

7.3.4. Stimulatori ai biosintezei de L-dopa endogenă

S-a constatat că activitatea tirozinhidoxilazei - enzima care transformă L-tirozina în levodopa - este diminuată la bolnavii parkinsonieni. Atât dopamina cât şi L-dopa inhibă tirozinhidroxilaza printr-un mecanism feedback. Datorită acestui fapt terapia cu L-dopa nu este eficientă la unii parkinsonieni, mai ales în cazul unei terapii îndelungate cu acest medicament. De aceea s-a propus o nouă terapie în parkinsonism, de activare a biosintezei de L-dopa endogenă prin stimularea tirozinhidroxilazei [22]. Rezultate bune s-au obţinut prin utilizarea de NADH [1, 22].

Bibliografie

1. **Birkmayer J.G.D., Vreko C., Volc D., Birjmayer W.** - *Acta Neurol. Scand.*, 1993, 87, Suppl., 146, 32 - 35
2. **De Ninno M.P., Schoenleber R., Asin K.E., Mac Kenzie R., Kebabian J.W.** - *J. Med. Chem.*, 1990, 2948 - 2959
3. **De Ninno M.P., Schoenleber R., Perner R.J., Lijewski L., Asin K.E., Britton D.R., Mac Kenzie R., Kekbabian J.W.** - *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 2561 - 2572
4. **De Ninno M.P., Schoenleber R., Mac Kenzie R., Britton D.R., Asin K.E., Briggs C., Trugman J.M., Ackerman M., Artman L., Bednarz L.** - *Eur J. Pharmacol.*, 1991, 199, 209 - 221

Scanned with OKEN Scanner

5. **Fahn S.** - *Future Strategies for the tratment of Parkinson's disease* in "Advances in Neurology", vol. 60, edited by H. Narabayashi, T. Nagatsu, N. Yanagisawa and Y,Mizuno, Raven Press, Ltd., New York, 1993, 636 - 640
6. **Flückiger E., Billeter E., Wagner R.H.** - *Arzneim. Forsch.*, 1976, 26,51 - 53
7. **Grossmann W., Schütz W.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 1273 - 1276
8. **Hartvig P., Gudjonsson O., Aquilonius M.S.** - *Utilization of antiparkinsonian drugs in Sweden*, 1974 - 1987 in "Advances in Neurology", vol. 53, Parkinson's Disease: Anatomy, pathology and Therapy edited by M.B. Streifler, A.D. Korczyn, E. Melamed and M.B.H. Youdim, Raven Press, New York, 1990, 387 - 389
9. **Kaakkola S., Gordin A., Järvinene M., Wikberg T., Schulktz E., Nissinen E., Pentikäinen J.P., Rita H.** - *Clinical Neuropharmacology* 1990, 13, 5, 436 - 447
10. **Kebabian W.J., Britton R.D., De Ninno M.P., Perner R., Smith L., Jenner P., Schoenleber R., Williams M.** - *European Journal of Pharmacology* 1992, 229, 203 - 209
11. **Klee M.R.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 1259 - 1267
12. **Kopin J.I.** - *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1993, 32, 467 - 495
13. **Langston W.J.** - *Neurology* 1990, 40 (suppl. 3), 61 - 66
14. **May J.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 1256 - 1259
15. **Menge H.G., Brand U.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 85 - 98
16. **Miltner F.O.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 1268 - 1273
17. **Montastruc L.J., Rascol O., Senard M.J.** - *Drugs* 1993, 46, 3, 384 - 393
18. **Osborne N.N., Beale R., Golombiowska-Nikitin K., Sontag K.H.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 1246 - 1255
19. **Pletscher A., Da Prada M.** - *Acta Neurol. Scand.*, 1993, 87, Suppl. 146, 26-31
20. **Pletsher A.** - *Levodopa treatment of Parkinson's syndrome: past und future* in "Advances in Neurology", vol. 53, Parkinson's Disease: Anatomy, Pathology, and Therapy, edited by M.B. Streifler, A.D. Korczyn, E.M. Melamed and M.B.H. Youdim, Raven Press, New York 1990, 469 - 473
21. **Racsol O., Fabre N., Teräväinen H., Poewe W., Lücking C., Rinne U., Dupont E., Hirt D., Hoyer M., Lataste X.** - *Clinical Neuropharmacology* 1990, 13, 4, 303-311
22. **Rieder P., Lange K.W., Youdim Moussa B.H.** - *Recent Advances in Pharmacological Therapy of Parkinson's Disease* in "Advances in Neurology", vol. 60, edited by H. Narabayashi, T. Nagatsu, N. Yanagisawa and Y. Mizuno, Raven Pres, Ltd. New York 1993, 626 - 635
23. **Schaefer H., Hackmack G., Eistetter K., Krüger U., Menge H.G., Klosa J.** - *Arzneim. Forsch.*, 1984, 34 (I), 233 - 240
24. **Seeman P., Niznik B.H.** - *FASEB* 1990, 4, 10, 2737 - 2744
25. **Shoulson I.** - *Annales of the New York Academy of Scicences* 1992, 648, 37-41
26. **Theohar C., Fischer-Cornelssen K., Brosch H., Fischer E.K., Petrovic D.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 783 - 787
27. **Waldmeier C.P., Baumann A.P. Feldtrauer J.J., Hauser J., Bittiger H., Bischoff S., von Sprecher G.** - *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1990, 342, 305 - 311
28. **Wesemann W., Ekenna O.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 1241 - 1243
29. **Wesemann W., Sontag K.H., May J.** - *Arzneim. Forsch.*, 1983, 33, 1122 - 1134
30. **Yahr D.M.** - *Acta Neurol. Scand.*, 1993, 87, Suppl., 146, 22 - 25
31. x x x - *Farmacopeea Română*, Ediția a X-a, Editura Medicală București, 1993

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 8
STIMULANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Cunoscute şi sub numele de excitante ale sistemului nervos central (SNC), aceste substanţe stimulează SNC, suprimă senzaţia de oboseală (fără a suprima şi fenomenele fiziologice şi biochimice care conduc la aceasta), prelungesc starea de veghe, reduc cerinţa de somn, stimulează activitatea fizică şi intelectuală iar unele dintre ele (amfetaminele) reduc apetitul [8].

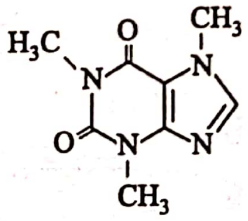
După tipul de acţiune se clasifică [10]:
- stimulante psihomotorii, denumite şi stimulante corticale sau nooanaleptice;
- stimulante bulbare sau analeptice;
- stimulante medulare.

8.1. DERIVAŢI PURINICI

Dintre cei trei derivaţi purinici naturali teofilina, teobromina şi cafeina, cele mai pronunţate însuşiri de stimulare a SNC manifestă cafeina.

8.1.1. Cafeinum (FRX) (I)

▶ **3,7-Dihidro-1,3,7-trimetil-1H-purin-2,6-diona**



I

Cafeina (I) ca şi ceilalţi doi alcaloizi purinici teofilina (II) şi teobromina (III) se găsesc răspândiţi în natură în peste 60 specii de plante, în cantităţi variabile. Cele mai mari cantităţi se găsesc în genul Theobroma [24]. Într-un studiu efectuat în anul 1991 de către cercetători din Mexico, asupra conţinutului celor trei alcaloizi în varietăţi de Theobroma cacao cultivate, Costarica şi Coriollo şi două specii sălbatice ale genului Theobroma, anume Theobroma bicolor şi Theobroma augustifolium, în diferite părţi ale plantei, s-a constatat că dintre cei trei alcaloizi, teobromina se găseşte în cantităţile cele mai mari, 1387 şi 2034 mg/100g produs în cele două varietăţi de Theobroma cultivate, destul de însemnate fiind şi cantităţile existente în cele două specii sălbatice. Al doilea loc din punct de vedere al cantităţii pe proba de produs îl ocupă cafeina, al cărui conţinut maxim este cuprins între 180-919 mg/100 g produs. În ce priveşte conţinutul în teofilină acesta este mai mic şi cuprinde concentraţii de 357-367 mg/100 g produs [72].

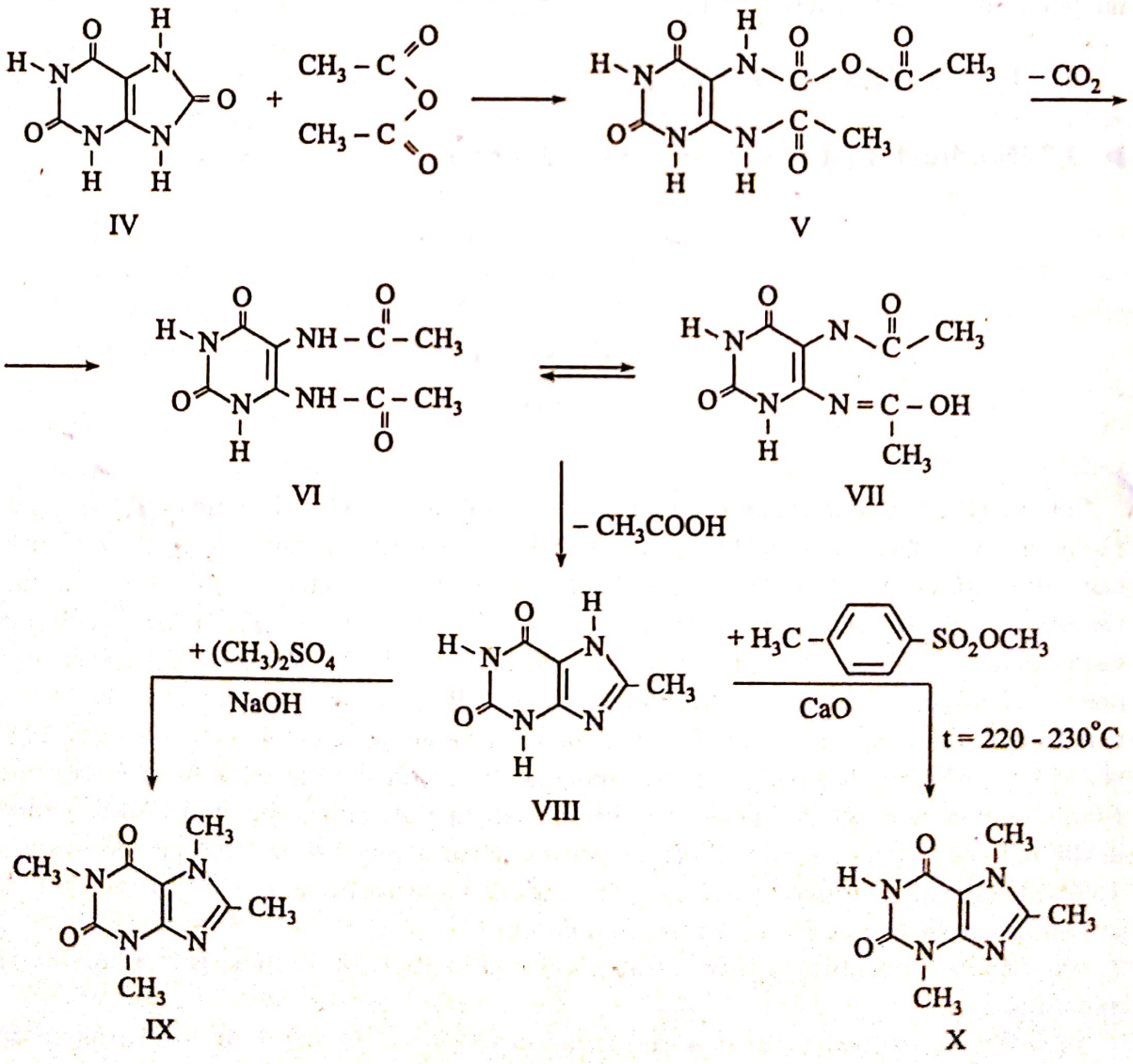
Asemănător teofilinei şi teobrominei, cafeina poate fi obţinută şi prin semisinteză sau sinteză.

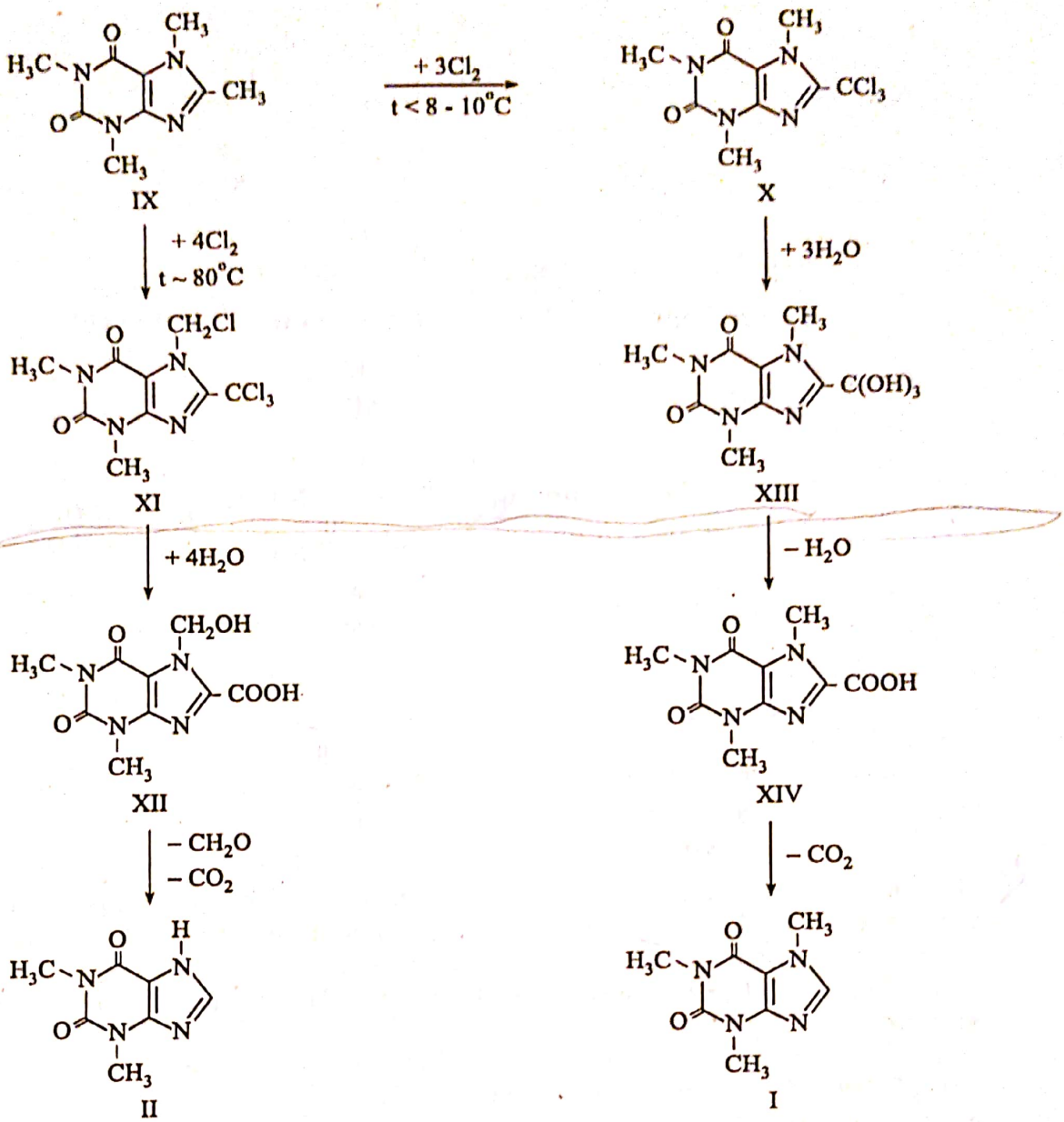
Semisinteza utilizează ca materie primă acidul uric (IV) care se află în cantităţi mari în guano.

Scanned with OKEN Scanner

Acidul uric tehnic din guano se obține prin tratarea acestuia cu o soluție apoasă de Na_2CO_3 urmată de acidulare cu HCl. După purificare acidul uric se fierbe cu anhidridă acetică în prezență de catalizator (dimetilanilină sau piridină) când se obține 8-metilxantina (VIII). Reacția are loc prin fazele intermediare de deschidere a ciclului imidazolic din sistemul purinic cu formarea compusului (V) care prin pierderea unei molecule de CO_2 se transformă în tautomerii (VI-VII) prin a căror ciclizare se obține 8-metilxantina (VIII). Metilarea acesteia, în funcție de condițiile de reacție și agentul de metilare utilizat, conduce la obținerea 8-metilcafeinei (IX) sau 8-metilteobrominei (X). Astfel prin utilizarea unui exces de dimetilsulfat în mediu alcalin se formează (IX) iar prin metilarea cu benzen- sau toluensulfonat de metil se obține (X). Din acești doi intermediari, prin îndepărtarea grupării metil din poziția 8 se pot obține cafeina, teobromina sau teofilina. Pentru aceasta intermediarii (IX) și (X) sunt supuși clorurării.

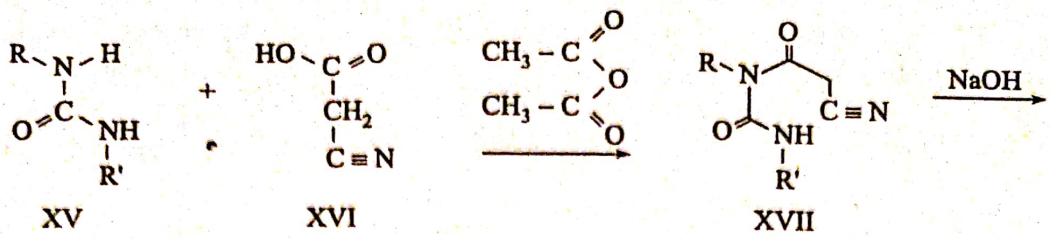
Direcțiile procesului de clorurare depind în mare măsură de temperatura la care este condusă reacția. Astfel în cazul compusului (IX) la o temperatură mai joasă de 8-10°C, clorul înlocuiește atomii de hidrogen din gruparea metil de la C_8 rezultând compusul (X) iar la temperatura de aproximativ 80°C se clorurează nu numai radicalul metil din poziția 8, ci parțial și radicalul metil din poziția 7, rezultând compusul (XI). Prin hidroliza cloroderivaților (XI) și (X) se obțin teofilina (II) respectiv cafeina (I):



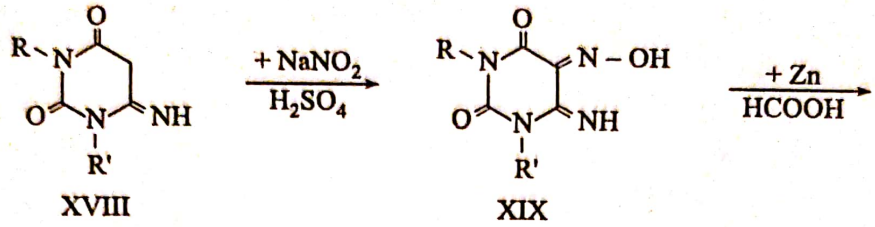


Sinteza alcaloizilor purinici se poate realiza prin metoda Traube care utilizează ca materii prime dialchilureea şi acidul cianacetic. Avantajul metodei constă în faptul că în funcţie de natura radicalilor alchil cu care este substituită ureea, se poate obţine oricare din alcaloizii purinici [45]. Această metodă a fost modificată şi perfecţionată astfel că actualmente se poate vorbi de sinteza Traube modificată [19, 20, 85].

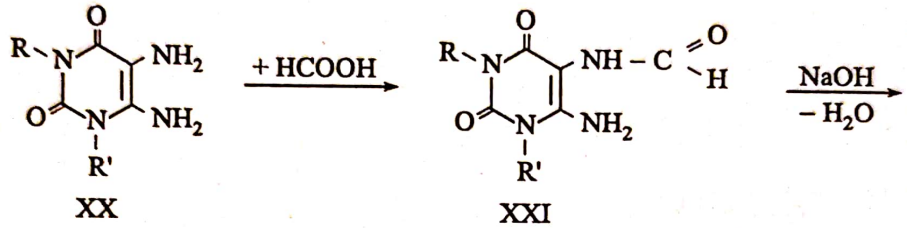
Prin reacţionarea ureei N,N`-dialchilsubstituite (XV) cu acidul cianacetic (XVI) în prezenţa anhidridei acetice se obţine N-cian-acetil-N`-R`-ureea (XVII) care în mediu alcalin se ciclizează la 1-R,3-R`-4-iminouracilul (XVIII) şi se nitrozează la intermediarul (XIX); acesta se reduce la 1-R,3-R`-4,5-diaminouracilul (XX) care se formilează la intermediarul (XXI) iar acesta prin fierbere în mediu alcalin se ciclizează la sarea de sodiu a 1-R,3-R`-xantinei (XXII). Prin acidulare se obţine 1-R,3-R`-xantina (XXIII) (dacă R = R` = -CH_3 se obţine teofilina care la tratare cu dimetilsulfat în mediu alcalin la temperatura de 25-30°C se poate transforma în cafeină) [62]:



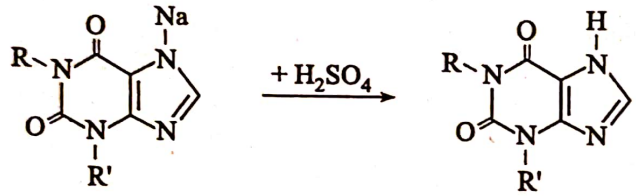
XV XVI XVII



XVIII XIX



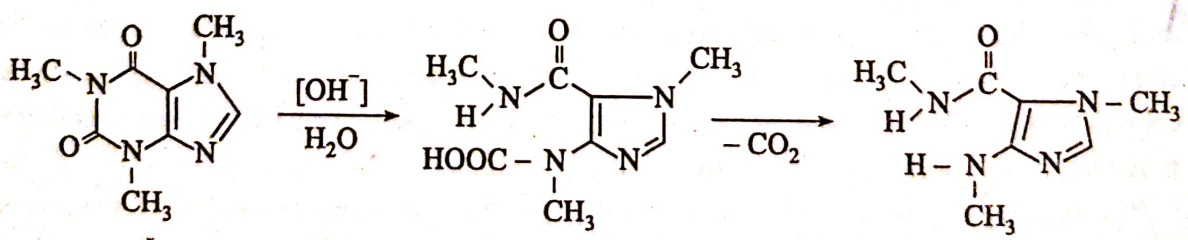
XX XXI



XXII XXIII

În ultimii ani au fost elaborate metode de obținere a alcaloizilor purinici pe calea metilării directe a xantinei [45]. Astfel obținerea cafeinei prin metilarea xantinei cu dimetilsulfat este influențată esențial de valoarea pH-ului mediului de reacție:

- în mediu alcalin (pH 8-9) metilarea xantinei este totală rezultând cafeină cu foarte bune randamente;
- la pH 4-7 metilarea are loc în pozițiile 3 şi 7 obținându-se teobromina;
- la pH > 9 cafeina formată se descompune, inițial în acid cafeidincarboxilic (XXIV) iar apoi în cafeidină (XXV):



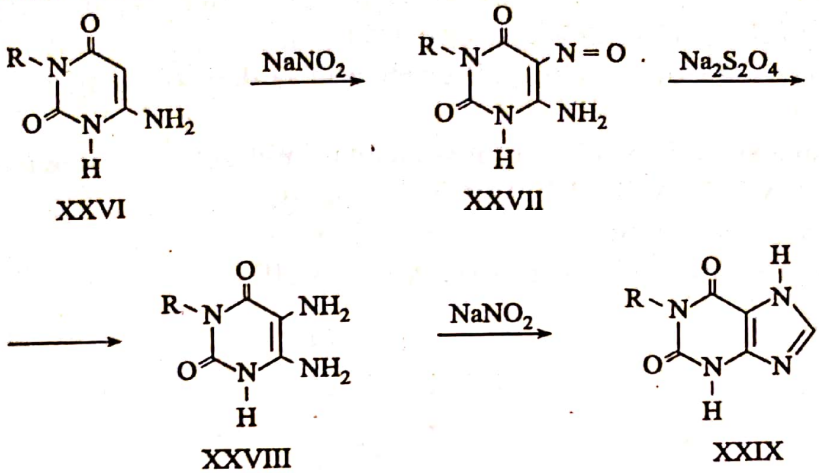
I XXIV XXV

Unii derivați xantinici obținuți prin semisinteză sau sinteză, în funcție de natura substituenților din pozițiile 1, 3, 7 sau 8 sunt activi farmacologic, fiind utilizați în terpaia astmului bronşic [11, 15, 22, 29, 42, 58, 65, 74, 76], afecțiuni ale aparatului cardiovascular [67], ca diuretice [38, 40, 46], antitusive [64], antihistaminice [1], inhibitori ai secreției gastrice [75], etc.

Selectivitatea de acțiune a acestor derivați fiind determinată de natura radicalilor din pozițiile 1,3,7 sau 8 ca şi de numărul acestora, s-au elaborat metode avantajoase de sinteză utilizând ca materii prime 6-aminouracili-1-substituiți [48] sau 3-substituiți [49].

Scanned with OKEN Scanner

Astfel prin tratarea 6-aminouracililor-1-substituiți (XXVI) cu azotit de sodiu în soluție de acid acetic sau amestec de DMF, apă și HCl la temperatura de 30-80°C se obțin 6-amino-5-nitrozouracilii-1-substituiți (XXVII) care se reduc cu ditionit de sodiu la 5,6-diaminouracilii (XXVIII). Prin fierberea acestora cu acid formic se obțin xantinele-1-substituite (XXIX):



XXVI XXVII XXVIII XXIX

Cafeina se prezintă sub formă de cristale aciculare albe, mătăsoase sau pulbere cristalină albă fără miros, cu gust amar. Este efluorescentă, ușor solubilă în apă la fierbere și în cloroform, puțin solubilă în apă, foarte puțin solubilă în alcool [86].

Cafeina ar putea fi considerată cea mai utilizată substanță medicamentoasă la scară planetară. De la băutura preparată din fructele de cafea arabică de către păstorul Kaldi din Yemen, înainte de anul 850 e.n., consumul de cafea a însoțit lungile ceremonii religioase ale musulmanilor, în special în timpul lunii Ramadan. Consumul de cafea era foarte răspândit în timpul Renașterii și se presupune că ar fi întreținut inspirația a numeroși creatori a multor capodopere din această perioadă.

Pe lângă cafea, cantități importante de cafeină sunt consumate sub formă de ceai, unele băuturi răcoritoare (Cola) sau medicamente. Aproximativ 2000 specialități farmaceutice care pot fi consumate fără prescripție medicală și 1000 specialități farmaceutice utilizate cu prescripții medicale, conțin cafeină, în asociere cu alte substanțe medicamentoase, sunt folosite ca analgezice, diuretice, stimulante ale SNC, împotriva răcelii, ca anorexigene etc.

Cafeina își exercită acțiunea la nivelul SNC, aparatului cardiovascular și secreției gastrice. Traversează cu ușurință bariera hemato-encefalică, influențând direct fiziologia cerebro-nervoasă. Stimulează centrii medulari, respiratori, vasomotori și vagal. Mărește secreția gastrică printr-un efect direct asupra celulelor parietale. Dilată unele vase sanguine dar produce constricția altora [14, 25].

Cafeina are un efect întăritor și reconfortant asupra organismului [21, 28]. S-a stabilit că prin consumul de cafeină pot fi îmbunătățite performanțele și rezistența fizică a sportivilor în cursul activităților prelungite. De aceea Comitetul Internațional Olimpic admite drept concentrație maximă de cafeină în urina competitorilor valoarea de 12 μg/ml [55].

Însușirile farmacologice ale cafeinei pot fi explicate prin mai multe mecanisme de acțiune: blocarea receptorilor pentru adenozină [12, 34, 50, 60], inhibarea fosfodiesterazei AMP-c, eliberarea calciului din rezervele intracelulare [41, 43, 63], acțiunea asupra receptorilor GABA [59].

Deși au fost întreprinse numeroase studii epidemiologice pentru stabilirea unor relații între consumul de cafea și apariția cancerului nu s-au obținut date concludente în acest sens [7, 18, 71]. În ce privește acțiunea teratogenă a cafeinei, datele obținute până în prezent sunt contradictorii [71].

Scanned with OKEN Scanner

Metabolizarea cafeinei are loc pe mai multe căi [3, 4, 16, 30, 31, 71, 73, 80], acestea putând fi grupate astfel:

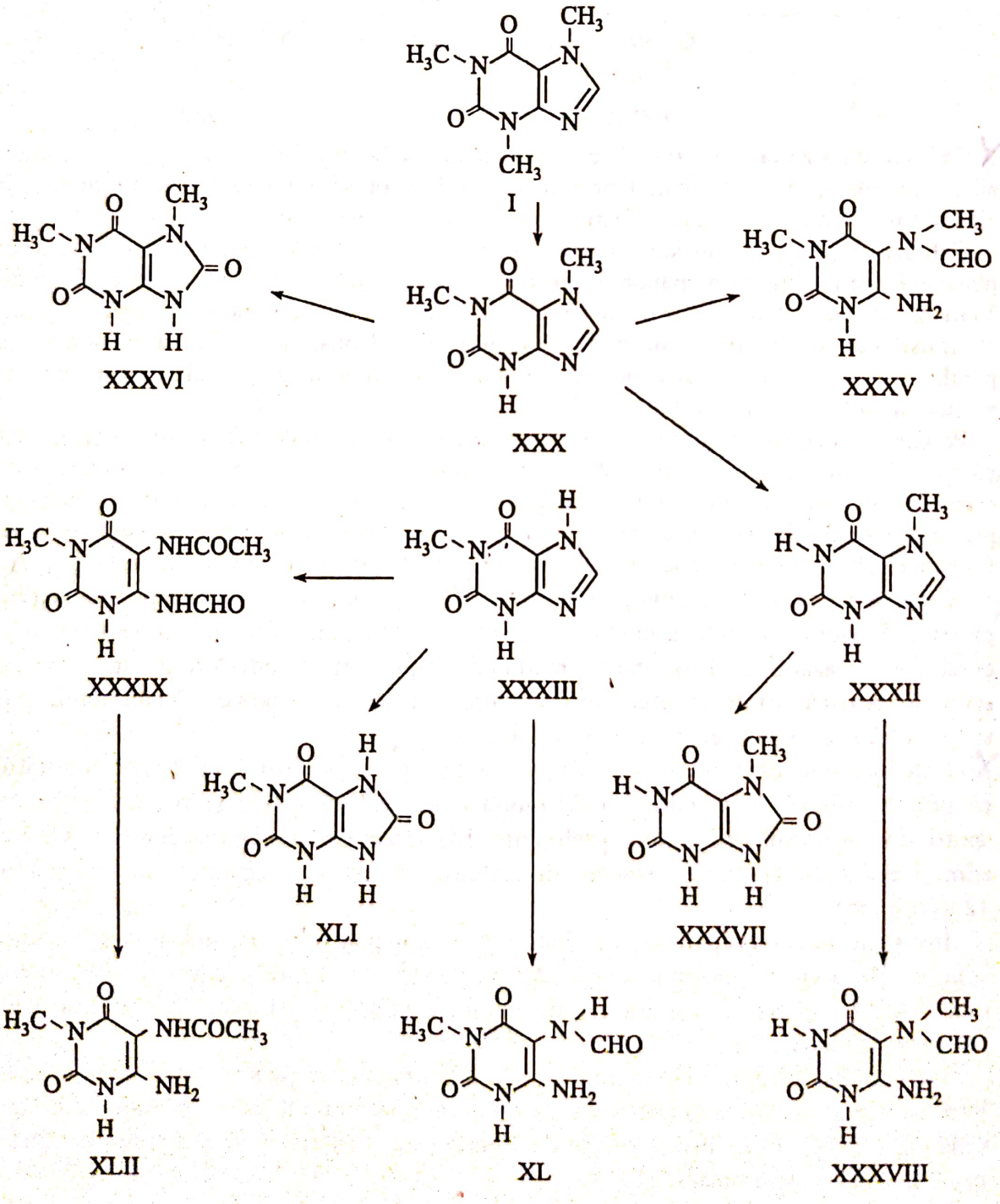
A. Demetilarea uneia din grupările metil rezultând dimetilxantinele paraxantina (XXX), teofilina (II) şi teobromina (III) care sunt apoi transformate în monometilxantinele (XXXI, XXXII, XXXIII) [71.73];

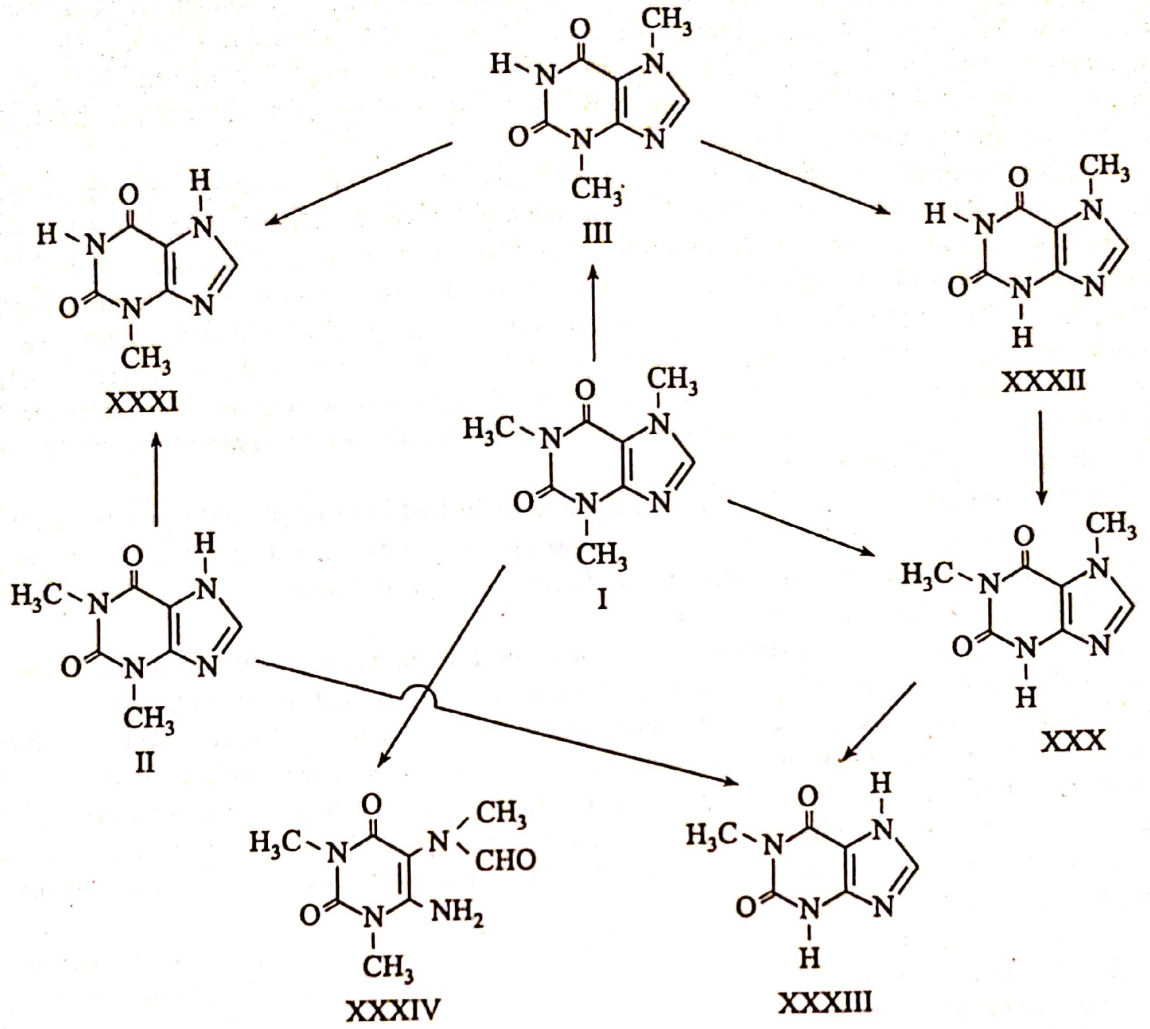
B. Oxidarea la nivelul atomului C8 conducând la derivaţii acidului uric (XXXVI, XXXVII, XLI);

C. Hidratarea şi oxidarea cu scindarea ciclului imidazolic formându-se derivaţii de uracil (XXXIV, XXXV, XXXVIII, XXXIX, XL, XLII);

D. Oxidarea grupărilor metil cu formarea de CO_2:

E. Acetilarea metaboliţilor secundari (XXXIX, XLII):





Produşii de metabolizare ai cafeinei:

I:	Cafeina
II :	Teobromina
III :	Teofilina
XXX :	Paraxantina (1,7-dimetilxantina)
XXXI :	3-Metilxantina
XXXII :	7-Metilxantina
XXXIII :	1-Metilxantina
XXXIV :	5-/N-Formilmetilamino/-6-amino-1,3-dimetiluracil
XXXV :	5-N-Metilformilamino/-6-amino-3-metiluracil
XXXVI :	Acid 1,7-dimetiluric
XXXVII :	Acid 7-metiluric
XXXVIII :	5-/N-Metilformil/-6-aminouracil
XXXIX :	5-Acetilamino-6-formilamino-3-metiluracil
XL :	5-/N-Formilamino/-6-amino-3-metiluracil
XLI :	Acid 1-metiluric
XLII :	5-Acetilamino-6-amino-3-metiluracil

Proporţia produşilor de metabolizare ai cafeinei, ca şi natura acestora, este influenţată esenţial de specia animală [30,73] iar la om un rol important în metabolizare îl joacă vârsta. Astfel persoanele în vârstă de 66-71 ani elimină în proporţii mai mari metaboliţii acid 1-metiluric

Scanned with OKEN Scanner

(XLI), acid 7-metiluric (XXXVII) şi acid 1,7-dimetiluric (XXXVI) comparativ cu subiecţii tineri (18-29 ani) [73]. Se pare că metabolizarea cafeinei nu este influenţată de sex [80].

Timpul de înjumătăţire (t 1/2) al cafeinei la noul născut şi la prematuri este de 50 până la peste 100 ore. Copiii până la vârsta de 8-9 luni elimină 85% din cafeina administrată, prin urină, sub formă nemodificată [73].

La adult valorile timpului de înjumătăţire ale cafeinei variază între 4 şi 6 ore dar pot apărea şi variaţii considerabile. Astfel graviditatea poate conduce la creşterea t 1/2 la peste 20 ore iar în unele perturbări ale funcţiilor hepatice poate creşte până la câteva zile [73]. Acest fapt a determinat utilizarea cafeinei ca test metabolic de explorare a funcţiilor hepatice [30,31,79]. Se foloseşte cafeina cu carbon marcat la gruparea metil din poziţia 3 iar la două ore după administrare se măsoară cantitatea de CO_2 marcat rezultat în urma metabolizării. Acest proces constă în demetilarea cafeinei, oxidarea grupării metil marcate la formaldehidă, apoi la acid formic, acid carbonic cu formarea concomitentă de CO_2 care este eliminat prin plămâni [31].

Prin utilizarea acestui test al respiraţiei cu cafeină au fost înregistrate valori mari ale CYP 1 A_2 la fumători, copii, subiecţi expuşi la bifenoli polibromuraţi şi valori scăzute la subiecţii cu dietă săracă în proteine, bolnavi cu diferite afecţiuni hepatice, femei ce folosesc contraceptive orale, femei gravide [31].

Dezavantajul testului prezentat îl constituie preţul ridicat al cafeinei marcate ca şi necesitatea unui echipament special necesar măsurării CO_2 marcat în aerul expirat.

Metabolizarea cafeinei poate fi influenţată de unele medicamente. Astfel furafilina (1,8-dimetil-3-(2`-furfuril)-metilxantina) medicament xantinic introdus de curând în terapeutică, inhibă metabolizarea cafeinei conducând la apariţia de efecte secundare datorate acumulării de cafeină [70]. S-a stabilit că şi alţi derivaţi xantinici pot inhiba metabolizarea cafeinei, dacă sunt trisubstituiţi iar radicalul din poziţia 8 este metil. Derivaţii xantinici 1,3-disubstituiţi nu manifestă această proprietate [70].

Cafeina se utilizează în intoxicaţii cu deprimate ale SNC sau în asociere cu unele antiinflamatoare nesteriodiene datorită intensificării însuşirilor analgezice ale acestora.

Produse farmaceutice:

- **Cofeine**, fiole, 1 ml-100 mg/ml (Lab. Renaudin, Franţa);
- **Cofein Natriu benzoic**, sol. inj., 25%/1 ml (Sicomed, România).

8.1.2. Cofeinum et acidum citricum (FRX) (XLIII)

▶ Cafeină şi acid citric

Este un amestec în părţi egale de cafeină şi acid citric conţinând cel puţin 48% şi cel mult 52% cafeină şi cel puţin 48% şi cel mult 52% acid citric raportat la substanţă uscată.

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust slab acru şi amar, solubilă în apă şi puţin solubilă în alcool.

Se întrebuinţează ca excitant al SNC.

8.1.3. Cofeinum et natrii benzoas (FR X) (XLIV)

▶ Cafeină şi benzoat de sodiu

Este un amestec în părţi egale de cafeină şi benzoat de sodiu. Conţine cel puţin 48% şi cel mult 52% cafeină şi cel puţin 48% şi cel mult 52% benzoat de sodiu raportat la substanţă uscată.

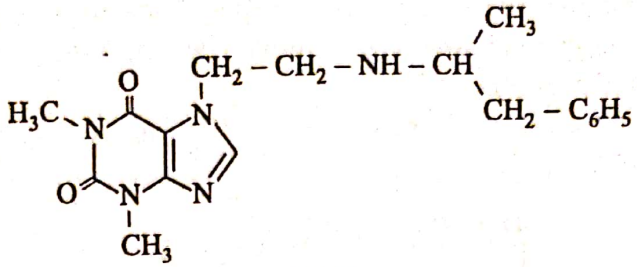
Se prezintă sub formă de pulbere albă, fără miros, cu gust dulce-amărui, uşor solubilă în apă, puţin solubilă în alcool, foarte greu solubilă în cloroform.

Prezintă însuşiri farmacologice şi utilizări asemănătoare cafeinei.

Scanned with OKEN Scanner

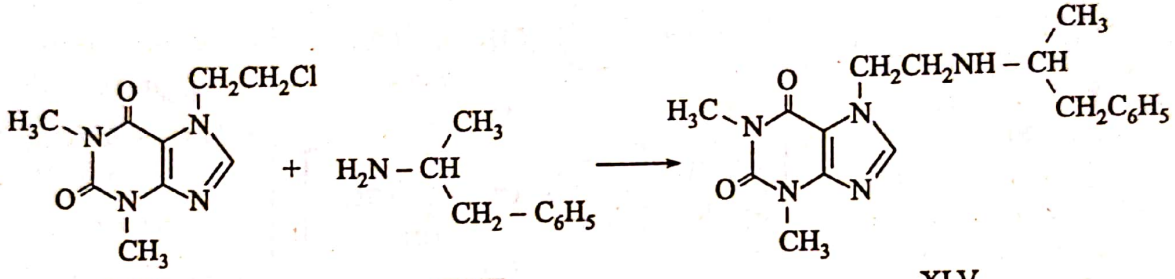
8.1.4. Fenetylline (DCI) (XLV)

▶ **7-(3-Fenil-2-propilaminoetil)-teofilina**



XLV

Sinteză: prin reacționarea 7-(β-cloretil)-teofilinei (XLVI) cu amfetamina (XLVII) [35]:



XLVI XLVII XLV

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină, prezentând două puncte de topire diferite: 227-229°C și 237-239°C. Cei doi enantiomeri prezintă puncte de topire identice: forma d clorhidrat p.t. 246-247°C și forma l clorhidrat p.t. 246-247°C.

Din punct de vedere chimic fenetylline hydrochloride este constituită dintr-o moleculă de teofilină legată în poziția 7 prin intermediul unei punți etilenice de atomul de azot al unei molecule de amfetamină.

Se utilizează ca stimulant central pe cale orală în doze de 50-150 mg/zi repartizate în trei prize.

Produse farmaceutice:

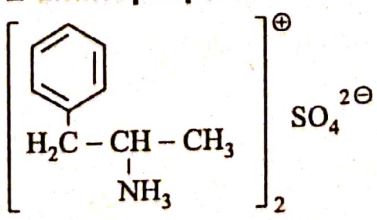
Captagon - tablete conținând 50 mg fenetylline hydrochloride.

8.2. DERIVAȚI AI β-FENILETILAMINEI

Cel mai important reprezentant al acestei clase de medicamente este amfetamina, de aceea, această grupă de medicamente mai este cunoscută și sub numele de amfetamine sau amine de trezire.

8.2.1. Amfetamini sulfas (DCI) (FRX) (XLVIII)

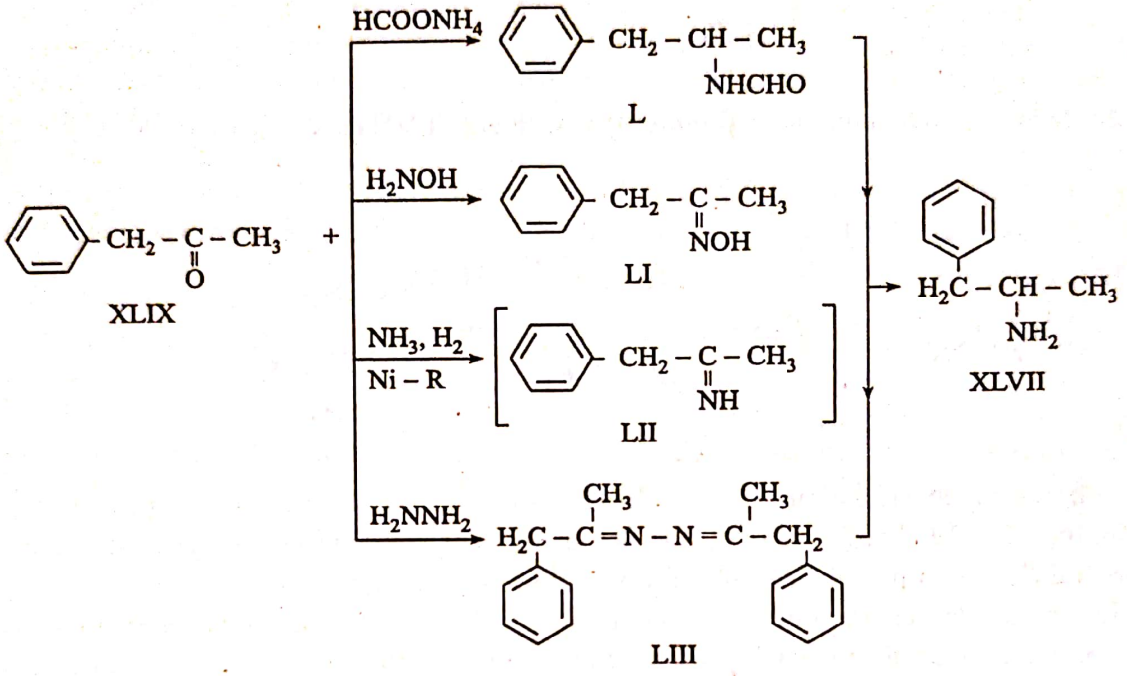
▶ **Sulfat de di/(RS)-1-fenil-2-aminopropan/**



XLVIII

Obținută pentru prima dată de chimistul român Edeleanu în 1887 amfetamina se poate sintetiza prin mai multe metode utilizând ca materie primă fenilacetona (XLIX):

- printr-o reacție Leuckart cu formiat de amoniu sau formamidă când se obține formilderivatul (L) care prin hidroliză acidă se tansformă în amfetamina (XLVII);
- transformarea fenilacetonei în oxima (LI) urmată de reducerea acesteia;
- prin aminarea reductivă (LII);
- tratarea cu hidrazină când se obține cetazina (LIII) care apoi se reduce la amfetamină cu amalgam de aluminiu [5]:



Baza obținută se transformă apoi în sulfat.

Sub formă de sulfat amfetamina este o pulbere cristalină, albă, fără miros, cu gust slab amar, solubilă în apă, greu solubilă în alcool, practic insolubilă în acetonă, benzen, cloroform şi eter [86].

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină, la Venena.

Asemănătoare din punct de vedere structural efedrinei formează aceeaşi enantiomeri deosebiți între ei prin acțiunea asupra SNC. Astfel enantiomerul dextrogir este de 1-2 ori mai activ decât produsul racemic şi de 3-4 ori mai activ decât izomerul levogir.

Cercetări privind relația strctură chimică - activitate în seria derivaților amfetaminei au stabilit ca esențiale prezența nucleului aromat, a atomului de azot cu caracter bazic iar între aceste două elemente un lanț de doi atomi de carbon. Este importantă, de asemenea, structura conformațională a scheletului de feniletilamină. Introducerea de substiuenți pe nucleul aromat are ca rezultat diminuarea sau chiar dispariția însuşirilor farmacologice [13, 36, 39, 56, 57, 78].

Amfetamina manifestă acțiune intensă de stimulare a SNC, creşte activitatea psihică, capacitatea de lucru, scade senzația de oboseală.

Se foloseşte ca analeptic în tratarea unor stări depresive sau de oboseală, fiind supusă regimului de stupefiante.

Produse farmaceutice:

Actedron;

Amfetamin;

Benzedrin.

Scanned with OKEN Scanner

8.2.2. Dexamfetamini sulfas (DCI) (LIV)

Este enantiomerul dextrogir al amfetaminei.

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, culoare albă sau aproape albă, fără miros, solubilă în apă 1 p: 9-10 p; în alcool 1 p: 800 p, practic insolubilă în eter. O soluție apoasă 5% prezintă pH 5-6.

Se conservă în flacoane bine închise.

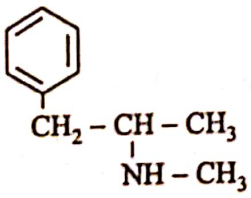
Prezintă aceleași utilizări ca amfetamina, acțiunea asupra SNC fiind mai intensă.

Produse farmaceutice:

Afatin;
Amphaetex;
Dexamed;
Dexamin;
Dexedrine;
Ferndex;
Maxiton.

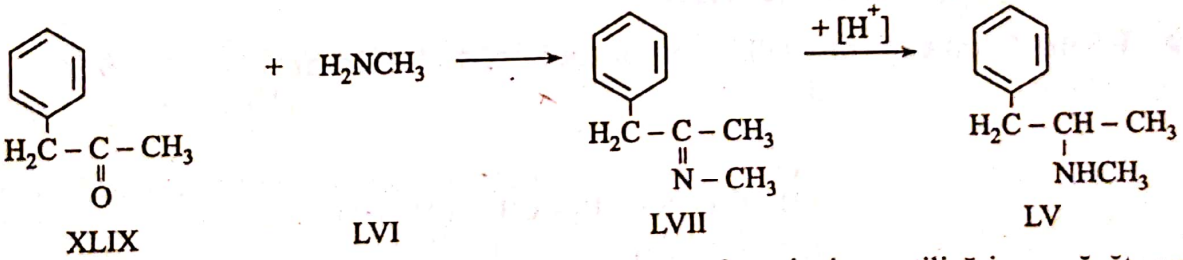
8.2.3. Metamfetamine (DCI) (LV)

▶ **1-Fenil-2-metilaminopropan**



LV

Sinteză: reducerea produsului de condensare (LVII) al benzilmetilcetonei (XLIX) cu metilamina (LVI):



XLIX LVI LVII LV

Acțiune stimulantă a SNC mai intensă decât a amfetaminei cu utilizări asemănătoare acesteia.

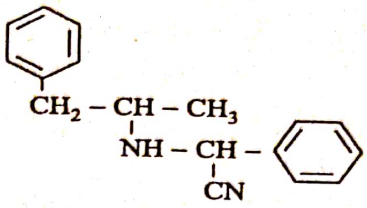
Produse farmaceutice:

Desoxyn;
Metamphex;
Methendrine;
Pervitin.

Scanned with OKEN Scanner

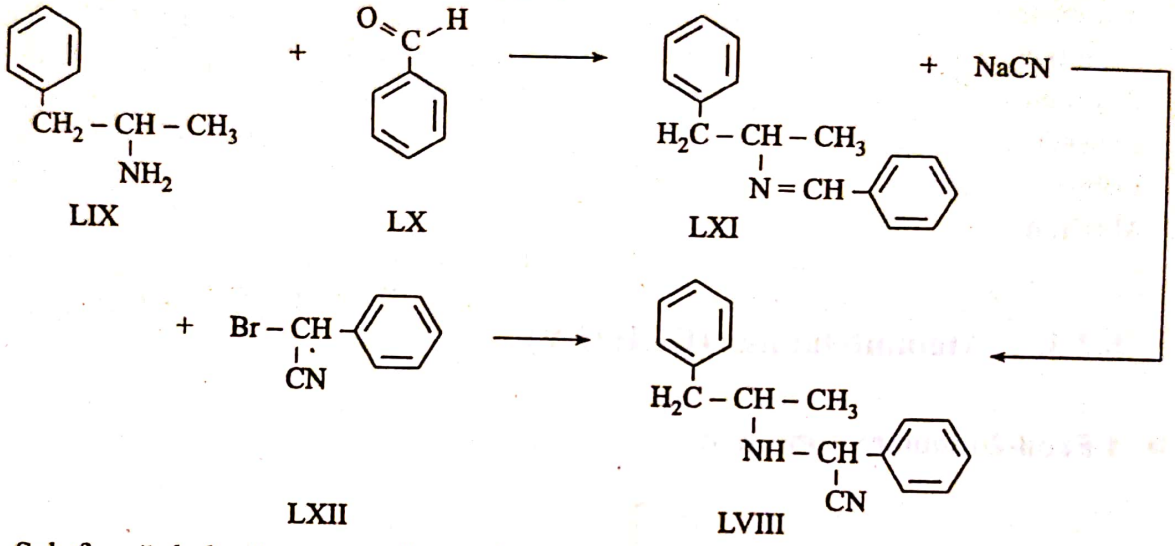
8.2.4. Amfetaminil (DCI) (LVIII)

▶ **α-(α-Metilfenetilamino)-α-fenilacetonitril**



LVIII

Sinteză: prin tratarea DL-β-fenilzopropilaminei (LIX) cu benzaldehidă (LX) şi NaCN sau cu α-fenil-α-bromacetonitril (LXII) [37]:



LIX LX LXI LXII LVIII

Sub formă de bază este o pulbere cristalină albă cu p.t. 85°-87°C; clorhidratul prezintă p.t. 134-136°C.

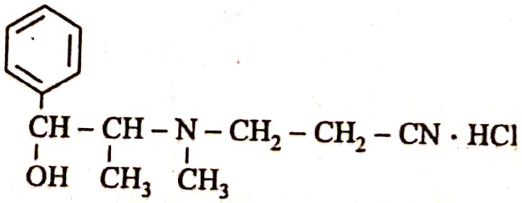
Stimulent al SNC utilizat pe cale orală în doze de 10-20 mg/zi, recomandabil dimineața [89].

Produse farmaceutice:

AN-1 (Voigt-Germania), drageuri a 10 mg.

8.2.5. Cephedrine (LXIII)

▶ **1-Fenil-2-/metil/(β-cianetil)/-aminopropanol-1 clorhidrat**



LXIII

Se utilizează în clinică sub formă de tablete a 0,025 g în tratarea depresiunilor de diferite etiologii.

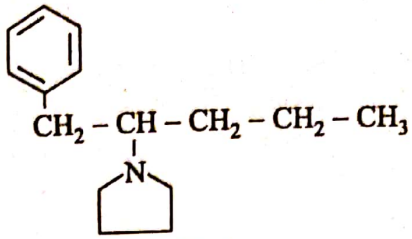
Pe baza studiilor de famococinetică s-a stabilit că (LXIII) administrat pe cale orală se absoarbe rapid, concentrația maximă sanguină apărând la 3-5 minute din momentul administrării. Eliminarea din sânge se face timp de o oră [47].

Acțiunea antidepresivă se păstrează timp de peste două ore.

Scanned with OKEN Scanner

8.2.6. Prolintane hydrochloride (DCI) (LXIV)

▶ **1-(α-Propilfenetil)-pirolidina clorhidrat**



LXIV

Derivat al β-feniletilaminei în care atomul de azot face parte dintru-un ciclu pirolidinic.

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină cu p.t. 133-134°C. Stimulant al SNC utilizat în asociere cu unele vitamine (tiamina, riboflavina, piridoxina, nicotinamida, acid ascorbic) pe cale orală, în doze de 5-10 mg de două ori/zi.

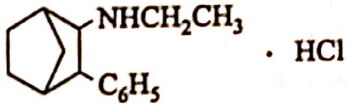
Produse farmaceutice:

Catovit;

Villescon.

8.3. FENCAMFAMIN HYDROCHLORIDE (DCI) (LXV)

▶ **2-Etilamino-3-fenilnorcamfan**



LXV

Pulbere cristalină albă, uşor solubilă în apă, etanol, metanol şi cloroform, greu solubilă în benzen, practic insolubilă în eter.

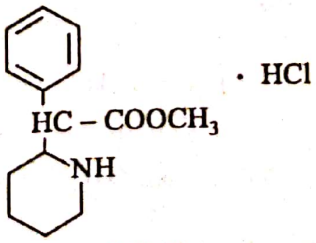
Stimulant al SNC administrat pe cale orală, dimineața în doze de 10-20 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Reactivan.

8.4. METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE (DCI) (LXVI)

▶ **α-(Piperidil-2)-fenilacetat de metil**

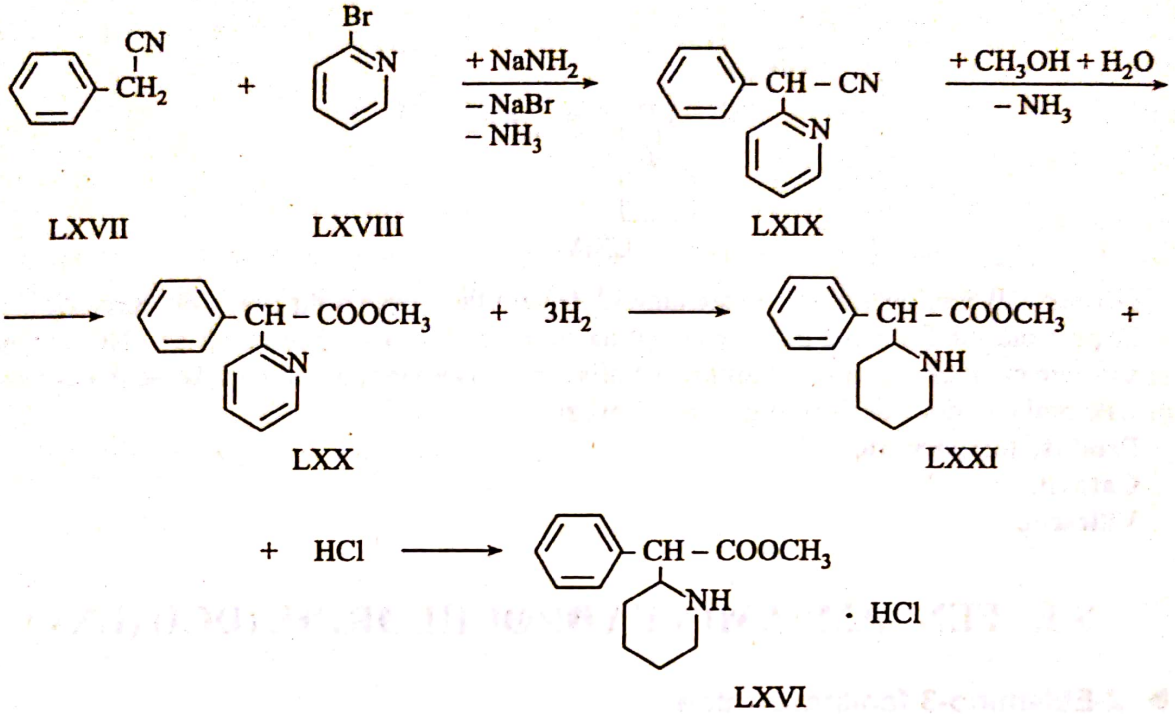


LXVI

Sinteză: prin condensarea fenilacetonitrilului (LXVII) cu 2-bromopiridina (LXVIII) în prezența amidurii de sodiu se obține α-(piridil-2)-fenilacetonitrilul (LXIX) care prin alcoo-

Scanned with OKEN Scanner

liză sub acțiunea metanolului se transformă în α-(piridil-2)-fenilacetat de metil (LXX) iar acesta se hidrogenează catalitic la baza (LXXI) care se transformă apoi în clorhidratul corespunzător (LXVI) [6]:



LXVII LXVIII LXIX LXX LXXI LXVI

Pulbere cristalină albă, p.t. 195°C, uşor solubilă în apă şi alcool, solubilă în alcool etilic, greu solubilă în acetonă şi cloroform. Soluțiile apoase prezintă pH acid.

Se utilizează în practica psihiatrică în stări depresive, intoxicații cu hipnotice sau pentru a grăbi trezirea din narcoză.

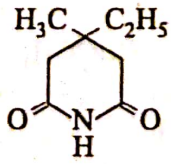
Se adminsitrează pe cale orală în doze zilnice de 10-30 mg, durata tratamentului fiind de 2-4 săptămâni până la 3-4 luni [44].

Produse farmaceutice:

Centedrin;
Meridilum;
Ritalin;
Serpatonil.

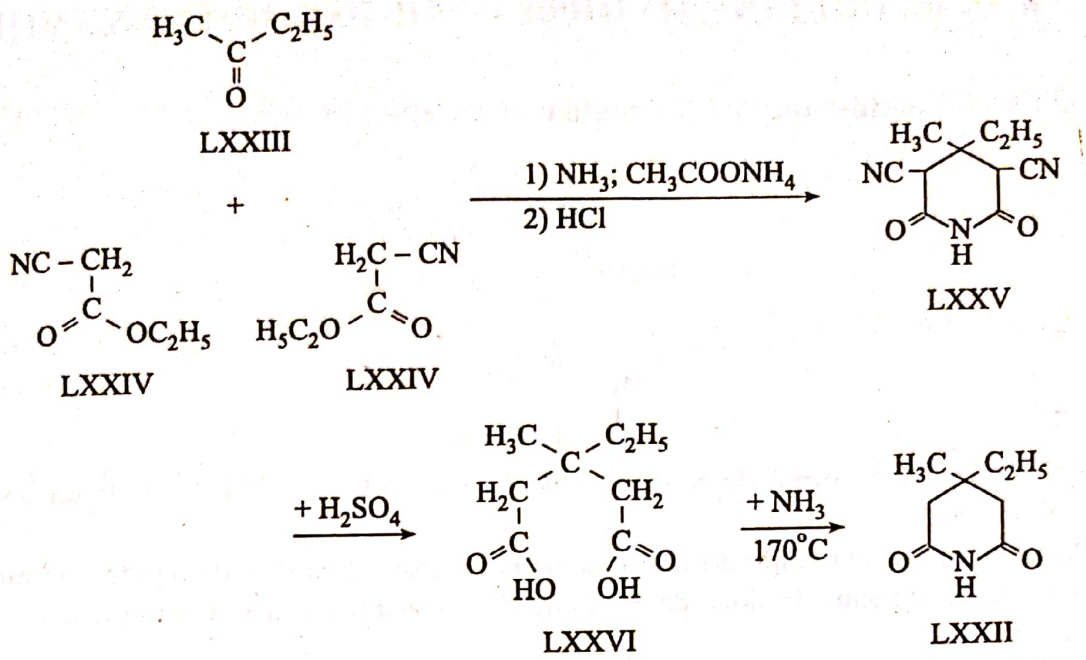
8.5. BEMEGRIDUM (DCI) (LXXII)

▶ **4-Etil-4-metilpiperidin-2,6-diona**



LXXII

Sinteza se poate realiza utilizând ca materii prime metiletilcetona (LXXIII) şi cianacetatul de etil (LXXIV) conform următoarei scheme de reacție:



Pulbere cristalină albă, p.t. 126-128°C, fără miros, gust amar, puțin solubilă în apă (0,5%) [44], mai solubilă în alcool, cloroform şi soluții alcaline diluate.

În soluțiile injectabile conservate la temperaturi scăzute poate precipita principiul activ (bemegrid) care se poate solubiliza prin încălzire (până la +50°C) [44].

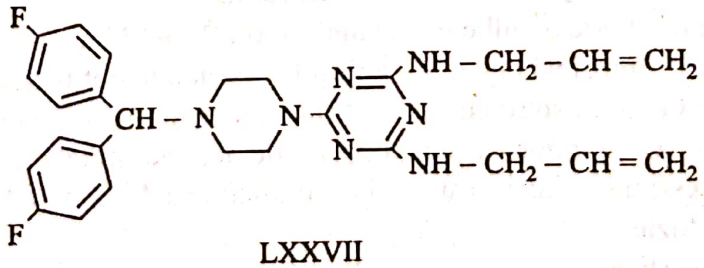
Se utilizează ca analeptic respirator, în intoxicațiile cu derivați barbiturici sau în anestezziologie pentru trezirea din somnul barbituric.

Produse farmaceutice:

Ahypnon;
Bemegride;
Bemegrin;
Eukraton;
Megimide.

8.6. ALMITRINE (DCI) (LXXVII)

▶ **6-{4-[bis-(4-Fluorofenil)-metil]-1-piperazinil}-N,N`-di-2-propenil-1,3,5-triazin-2,4-diamina**



LXXVII

Analeptic respirator asemănător din punct de vedere structural cu cinarizina, introdus de curând în terapeutică [26].

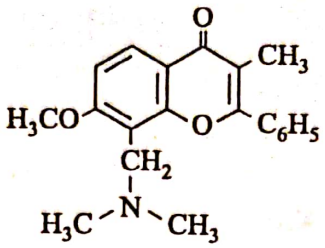
Se utilizează pe cale orală în doze de 50-100 mg/zi [89].

Produse farmaceutice:

Vectarion.

8.7. DIMEFLINE HYDROCHLORIDE (DCI) (LXXVIII)

▶ **2-Fenil-3-metil-7-metoxi-8-dimetilaminometilcromona**



LXXVIII

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină cu p.t. 213-214°C (dintr-un amestec alcool-acetonă).

Acțiune stimulantă respiratorie asemănătoare medicamentului doxapram, administrat pe cale orală, obișnuit în doze de 8-12 mg de două-trei ori/zi sau 8 mg o dată sau de două ori/zi i.m.

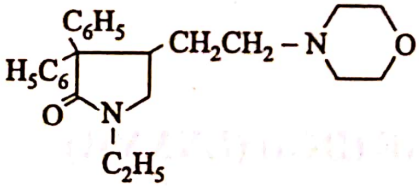
Produse farmaceutice:

Remeflin;

Remefline.

8.8. DOXAPRAM (DCI) (LXXIX)

▶ **1-Etil-4-(2-morfolinoetil)-3,3-difenil-2-pirolidinona**



LXXIX

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 217-219°C, gust amar, solubilă în apă, puțin solubilă în alcool, greu solubilă în cloroform.

Sub formă de benzoat este o pulbere cristalină cu p.t. 123-124°C.

O soluție apoasă 1% prezintă pH 3,5-5. Soluțiile injectabile pot fi sterilizate prin autoclavare și sunt incompatibile cu soluții de aminofilină, furosemid sau tiopental sodic.

Stimulant central și respirator cu durată scurtă de acțiune utilizat în tratarea depresiilor respiratorii post-anestezie, în administrare i.v. în doze uzuale de 0,5-1,5 mg/kg. Se poate administra și în perfuzie.

Produse farmaceutice:

Docatone;

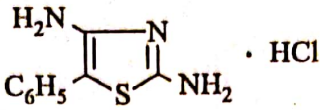
Dopram;

Doxapril.

Scanned with OKEN Scanner

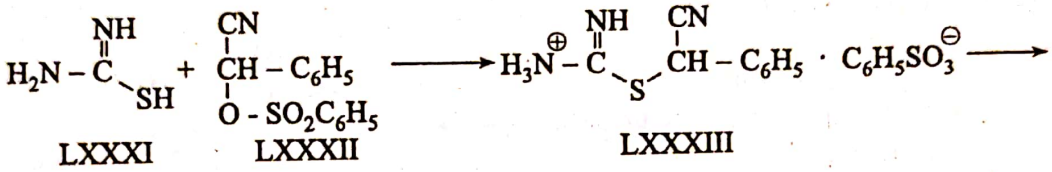
8.9. AMIPHENAZOLE HYDROCHLORIDE (DCI) (LXXX)

▶ **2,4-Diamino-5-feniltiazol clorhidrat**

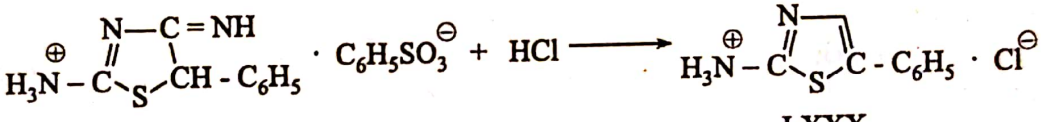


LXXX

Sinteză: din tiouree (LXXXI) și benzensulfonat de cianbenzil (LXXXII) în soluție acetonică:



LXXXI LXXXII LXXXIII

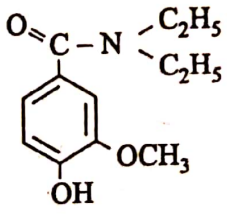


LXXXIV LXXX

Se poate utiliza sub formă de clorhidrat, bromhidrat sau benzen-sulfonat ca stimulant respirator în doze de 30-150 mg administrate i.m. sau i.v.

8.10. ETAMIVAN (DCI) (LXXXV)

▶ **Dietilvanilamida**



LXXXV

Pulbere cristalină albă, fără miros și gust, cu p.t. 96-99°C, solubilă în apă 1p: 50 p. O soluție apoasă 1% prezintă pH 5,5-7.

Stimulant respirator utilizat i.v. în doze de 50-250 mg sau pe cale orală sub formă de soluție buvabilă.

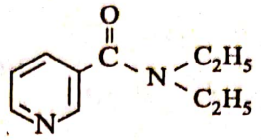
Produse farmaceutice:

Clairvan;
Corivaniol;
Romecor;
Vallimida;
Vandid.

Scanned with OKEN Scanner

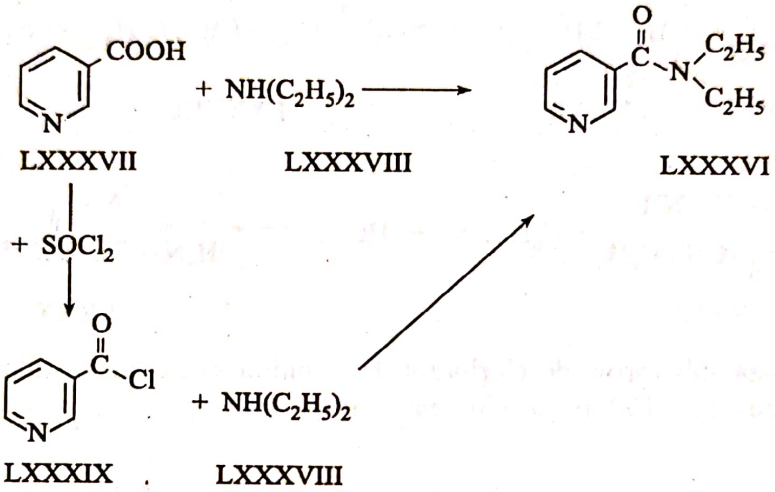
8.11. NIKETAMIDE (DCI) (LXXXVI)

▶ **N.N-Dietilnicotinamida**



LXXXVI

Sinteză: încălzirea acidului nicotinic (LXXXVII) cu dietilamina (LXXXVIII) în toluen în prezența P_2O_5 sau transformarea acidului nicotinic în clorura acidă (LXXXIX) care se tratează apoi cu (LXXXVIII) [6]:



LXXXVII LXXXVIII LXXXVI

LXXXIX LXXXVIII

Se prezintă sub formă de lichid uleios incolor sau cu uşoară tentă gălbuie, miscibil cu apa, alcool etilic, cloroform şi eter. O soluție apoasă de concentrație 25% prezintă pH 6,0-7,8.

Soluțiile injectabile se pot steriliza prin autoclavare.

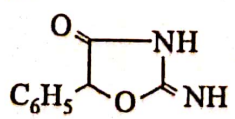
Se utilizează ca analeptic respirator sau în cazurile de supradozare cu deprimante ale SNC, în doze uzuale de 0,5-1 g p.o., i.v. sau i.m.

Produse farmaceutice:

Cardamin;
Coractiv;
Corafasa;
Coramin;
Corazon;
Niketamid.

8.12. PEMOLINE (DCI) (XC)

▶ **2-Imino-5-feniloxazolidin-4-ona**



XC

Pulbere cristalină cu p.t. 256-257°C (desc.), practic insolubilă în apă, eter, acetonă, HCl dil., solubilă în propilenglicol (1%) şi în alcool la fierbere [87].

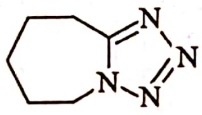
Scanned with OKEN Scanner

Psihoenergizant şi neurostimulant utilizat sub formă de sare de magneziu sau combinaţie complexă a sării de magneziu cu piridoxina, pe cale orală în doze cuprinse între 30-60 mg/zi.

Produse farmaceutice:
Cylert;
Deltamine;
Kethamed;
Psicodelta;
Ronyl;
Sigmadyn;
Sindromid;
Stimol;
Tamilan;
Tradon;
Volitol.

8.13. PENTETRAZOL (DCI) (XCI)

▶ **1,5-Pentametilentetrazol**



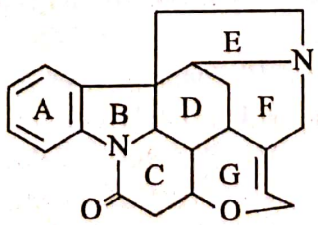
XCI

Pulbere cristalină albă, p.t. 57-60°C, miros slab şi gust amărui, foarte solubilă în apă, solubilă în alcool, eter, cloroform şi uleiuri grase. Soluţiile apoase prezintă pH 6,0-8,0 şi se pot steriliza la 100°C timp de 30 de minute.

Excitant al SNC, acţionând ca antagonist al deprimantelor SNC, utilizat în insuficienţa respiratorie şi diagnosticul epilepsiei, în doze uzuale de 100-200 mg de două-trei ori pe zi.

Produse farmaceutice:
Cardiazol;
Cardiorapide;
Metrazol;
Spergotal.

8.14. STRICNINA (XCII)



XCII

Este alcaloidul principal din *Strychnos nux vomica* familia *Loganiaceae* în care se găseşte alături de brucină şi alţi compuşi.

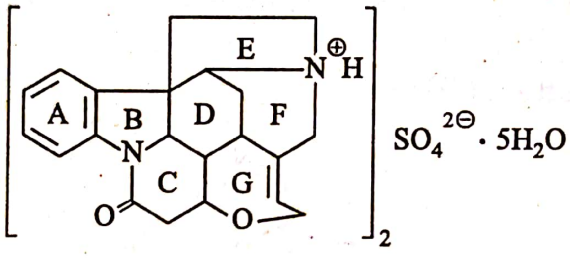
Stricnina este constituită din 7 nuclee condensate:
- nucleul A este benzenic, condensat cu nucleul pirolinic B formând o componentă indolică;
- nucleul C hexagonal care prezintă o grupare lactimică;
- nucleul G este heptagonal conţinând o dublă legătură şi o punte eterică;
- nucleul F este hexagonal şi conţine un atom de azot terţiar comun şi ciclului E pentagonal;
- nucleul D este un ciclu hexagonal.

Dintre cei doi atomi de azot din structura stricninei numai atomul comun ciclurilor E şi F are caracter bazic conferind alcaloidului caracterul de bază monoacidă.

Stricnina bază se prezintă sub formă de cristale incolore cu p.t. 268°C, insolubile în apă, mai solubile în alcool şi cloroform.

Stricnina formează cu acizii săruri solubile în apă utilizându-se în medicină sulfatul şi nitratul.

8.15. SULFAT DE STRICNINĂ (XCIII)



XCIII

Sulfatul de stricnină, oficinal în FR IX se prezintă sub formă de cristale incolore, efluorescente sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust foarte amar (toxic). Este puţin solubilă în apă şi alcool, greu solubil în cloroform şi practic insolubil în eter.

Se conservă în vase bine închise, ferit de lumină, la "Venena".

Stricnina este stimulant al SNC şi al măduvei, utilizat ca neurotonic, s.c.1-4 mg/zi. Pe cale orală se foloseşte ca stimulator al secreţiei gastrice şi apetitului.

Produse farmaceutice:

Sulfat de stricnină, fiole, 1‰, 2‰ (Sicomed, România).

Bibliografie

1. **Abou-Gharbia M., Nielsen S.T., Andree T.H., Tasse R., Leventer S.** - *Drug Dev. Res.*, 1990,21,63-78
2. **Ammaturo V., Perricone C., Canazio A., Ripaldi M., Ruggiano A., Zucarelli B., Monti M.** - *Acta Med. Scand.*, 1988, 224, 245 - 247
3. **Carrillo J.A., Benitez J.** - *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1994, 55, 293 - 304
4. **Cazeneuve C., Pons G., Rey E., Treleuyer J.-M., Cresteil T. Thoroux G., D`Athis P., Olive G. Br.** - *J. Clin. Pharmac.*, 1994, 37, 405- 412
5. **Ciorănescu E.** - *Medicamente de sinteză*, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1966
6. **Cojocaru Z.** - *Chimie Farmaceutică*, curs anul IV, partea I, Litografia I.M.F., Iaşi 1979
7. **D`Ambrosio S.M.** - *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1994,19,243 - 281
8. **Dănilă Gh., Cotrău M., Nechifor M.** - *Ghid de date toxicologice*, Editura Medicală, Bucureşti, 1984.

Scanned with OKEN Scanner

9. **Dănilă Gh.** - *Medicamente moderne de sinteză*, Editura ALL, Bucureşti, 1994
10. **Dobrescu D.** - *Farmacoterapie practică*, Editura Medicală, Bucureşti, 1989
11. **Duhault J., Boulanger M., Lonchampt M., Tisserand F., Holstorp S., Saint-Romas G., Pennel L., Regnier G.** - *Arzeneim. Forsch./Drug Res.*, 1987, 37 (II), 1353-1362
12. **Evoniuk G., von Borstel R.W., Wurtman R.J.** - *J. Pharmacol. Exp.* Ther., 1987, 240,428-432
13. **Faraj B.A., Israili Z.H., Kight N.E.** - *J. Med. Chem.*, 1976,19,20-24
14. **Fine B.J., Kobrick J.L., Liberman H.R., Marlowe B., Riley R.H., Tharion W.J.** - *Psychopharmacology* 1994, 114, 233 - 238
15. **Foster R.W., Jubber A.S., Hassan N.A.G.M., Franke B., Vernillet L., Denovel J., Carpenter J. R., Small R. C.** - *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993, 45, 227-234
16. **Fuhr U., Doehmer J., Battula N., Wölfel C., Kudla C., Keita Y., Staib A.H.** - *Biochemical Pharmacology* 1992, 43, 225 - 235
17. **Fujii T., Saito T., Tamura K.** - *Chem. Pharm. Bull.*, 1991, 39, 2855 - 2862
18. **Gilbert S.G., Rice D.C.** - *Fundamental and Applied Toxicology* 1994, 22, 41 - 50
19. **Goldner H., Dietz G., Carstens E.** - *Tetrahedron Letters* 1965, 31, 2701 - 2704
20. **Goldner H., Dietz G., Carstens E.** - *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1966, 698, 145- 148
21. **Griffiths R.R., Woodson P.P.** - *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 246, 21 - 29
22. **Grosa G., Caputo O., Ceruti M., Biglino G., Franzone J.S., Cravanzola C.** - *Drug Metab. Dispos.*, 1991, 19, 454 - 457
23. **Hadfield M.G., Milio C.** - *Life Sciences* 1989, 45, 2637 - 2644
24. **Hammerstone J.F., Romanczyk L.J., Aitken W.M.** - *Phytochemistry* 1994, 35, 1237 - 1240
25. **Hasenfratz M., Bättig K.** - *Psychopharmacology* 1994, 114, 281 - 287
26. **Helwig H., Otto H.-H.** - *Helwig Arzneimittel. Ein Handbuch für Ärzte und Apotheker*, Wissenschaftliche Verlagsgeselschaft mbH Stuttgart 1988
27. **Hilakivi L.A., Durcan M.J., Lister R.G.** - *Life Sciences* 1989, 44, 543 - 553
28. **Holtzman S.G.** - *Trends in Pharmacological Sciences* 1990, 11, 355-356
29. **Howell R.E., Muehsam W.T., Kinnier W.J.** - *Life Sciences* 1990, 46, 563 - 568
30. **Kalow W., Campbell M.** - *Atals of Science Pharmacology* 1988, 381 - 386
31. **Kalow W., Tang B-K.** - *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1993, 53, 5, 503 - 514
32. **Kanemaru Y., Rossowska M.J., Narayanan C.H., Nakamoto T.** - *Res. Exp. Med.*, 1992, 192, 115 - 122
33. **Kanemaru Y., Rossowska M.J., Yoshino S., Yazdani M., Narayanan C.H., Nakamoto T.** - *Gen. Pharmac.*, 1992, 23, 385 - 389
34. **Kaplan G.B., Greenblatt D.J., Kent M.A., Cotreau-Bibbo M.M.** - *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1993, 266, 1563-1572
35. **Khoelstaedt G.** - *Brevet Germania 1 123 329*, 1962 (Chem. Abst. 1962, 57, 5933 c)
36. **Kier L.B.** - *J. Med. Chem.*, 1977, 20, 1631 - 1636
37. **Klosa J.** - *Brevet Germania 1 112 987*, 1962 (Chem. Abst. 1962, 56, 3409 d)
38. **Kobayashi T., Mizumoto H., Karasawa A.** - *Biol. Pharm. Bull*, 1993, 16, 1231 - 1235
39. **Kumbar M.** - *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 1233 - 1238
40. **Kusaka H., Karasawa A.** - *Japan J. Pharmacol.*, 1993, 63, 513 - 519
41. **Mante S., Minneman K.P.** - *Europ. J. Pharmacol.*, 1990, 175, 203 - 205
42. **Manzini S., Perretti F., Abelli L., Evanghelista S., Seeds E.A.M., Page C.P.** - *Europ J. Pharmacol.*, 1993, 241, 251 - 257

Scanned with OKEN Scanner

43. **Martin C., Dacquet C., Mironneau C., Mironneau J. Br.** - *J. Pharmacol.*, 1989, 98, 493 - 498
44. **Mashkovsky M.D.** - *Lekarstvennîe sredstva*, Editura Cartea Moldovenească, Chişinău, 1990
45. **Melentyeva G.A.** - *Farmatevticeskaya himia*, Isdatelstvo Mediţina, Moskova, 1976
46. **Mizumoto H., Karasawa A., Kubo K.** - *J. Pharmacol., Exp. Ther.*, 1993, 266, 200-206
47. **Moisseva L.M., Fardman S. Sh., Kurilenko V.M.** - *Him. Pharm. Zhur.*, 1987, 21, 10, 1167 - 1170
48. **Müller C.E.** - *Sythesis* 1993, 1, 125 - 128
49. **Müller C.E.** - *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 45, 6539 - 6540
50. **Müller C.E., Daly J.W.** - *Biochem. Pharmacol.*, 1993, 46, 1825 - 1829
51. **Nakomato T., Hartman A.D., Miller H.I., Temples T.E., Quinby G.E.** - *Biol. Neonate* 1986, 49, 277 - 283
52. **Nakomato T., Joseph F., Yazadani M., Harmant A.D.** - *Toxicology Letters* 1988, 44, 167 - 175
53. **Nakamoto T., Roy G., Gottschalke S/.B., Yazadani M., Rossowska M.** - *Physiology & Benhovior* 1991, 49, 721 - 727
54. **Nakamoto T., Joseph F.** - *Biol. Neonate* 1991, 60, 118 - 126
55. **Nehling A., Debry G.** - *Int. J. Sports Med.*, 1994, 15, 215 - 223
56. **Neville G.A.** - *J. Med. Chem.*, 1971, 14, 717 - 721
57. **Parkhurst R.M., Sturm P.A., Johnson H., Skinner W.A.** - *J. Med. Chenm.*, 1973, 16, 1394 - 1396
58. **Regnier G.L., Guillonneau C.G., Duhault J.L., Tisserand F.P., Santi-Romas G., Holstorp S.M.** - *Eur. J. Med. Chenm.*, 1987, 22, 243 - 250
59. **Roca D.J., Schiller G.D., Farb D.H.** - *Molecular Pharmacology* 30, 481 - 485
60. **Rossowska M.J., Nakamoto T.** - *British Journal of Nutrition* 1990, 64, 553 - 559
61. **Rossowka M.J., Dinh C., Gottschalk S.B., Yazdani M., Sutton F.S., Nakamoto T.** - *British Journal of Nutrition* 1990, 64, 561 - 567
62. **Rubtsov M.V., Baycikov A.G.** - *Sinteticeskie himiko-farmatevticeskie preparatî*, Isdatelstvo Mediţina, Moskva, 1971
63. **Rubstov A.M., Murphy A.J.** - *Biochemical and Biphysical Research Communications* 1988, 154, 462-468
64. **Saano V., Minker E., Joki S., Virta P., Nuutinen J., Korbonits S.** - *J. Pharm. Pharmacol.*, 1993, 45, 799 - 802
65. **Sakai R., Konno K., Yamamoto Y., Sanae F., Takagi K., Hasegawa T., Iwasaki N., Kakiuchi M., Kato H., Miyamoto K.** - *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 4039 - 4044
66. **Saliba E., Autret E., Gold F., Puorcelot L., Laugier J.** - *Dev. Pharmacol. Ther.*, 1989, 13, 134 - 138
67. **Sallingova Z., Khout A.** - *Physiol. Res.*, 1994, 43, 95 - 99
68. **Sawynok J., Yaksh T.L.** - *Pharmacological Reviews* 1993, 45, 43 - 85
69. **Scammels P.J., Baker S.P., Belardinelli L., Olsson R.A.** - *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 2704-2712
70. **Segura J., Roberts D.J., Tarrus E.** - *J. Pharm. Pharmacol*, 1989, 41, 129 - 131
71. **Somani S.M., Gupta P.** - *International Journal of Clinical Pharmacology and Toxicology* 1988, 26, 11, 521 - 533
72. **Sotelo A., Alvarez R.G. J.** - *Agric. Food Chem.*, 1991, 39, 1940 - 1943
73. **Stavric B.** - *Acta Pharm. Jugosl.*, 1990, 40, 475 - 489

Scanned with OKEN Scanner

74. **Suzuki F., Kuroda T., Hayashi H., Nakasato Y., Manabe H., Ohmari K., Kitamura S.** - *Chem. Pharm. Bull.*, 1992, 40, 3245 - 3252
75. **Tanaka T., Tache Y., Guth P.H.** - *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, 243, 221 - 225
76. **Tanaka H., Ogawa K., Takagi K., Satake T., Hidaka H.** - *Clinical and Experimental Pharmacology and Psysiology* 1991, 18, 163 - 168
77. **Thelle D.S., Heyden S., Fodor J.G.** - *Atherosclerosis* 1987, 67, 97 - 103
78. **Tumisto J., Tuomisto L., Pazdernik T.L.** - *J. Med. Chem.*, 1976, 19, 725 - 727
79. **Varagnolo M., Plebani M., Mussap M., Nemetz L., Paleari C.D., Burlina A.** - *Clinica Chimica Acta* 1989, 183, 91 - 94
80. **Vial T.., Descotes J., Evreux J. Cl.** - *Therapie* 1989, 44, 245 - 251
81. **Zhang Y., Wells J.N.** - *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1990, 254, 757 - 763
82. **Yamada Y., Nakazato Y., Ohga A.** - *Br. J. Pharmacol.*, 1989, 98, 351 - 356
83. **Yazdani M., Joseph F., Grant S., Hartman A.D., Nakamoto T.** - *Dev. Pharmacol. Ther.*, 1990, 14, 52 - 61
84. x x x *Rote Liste* 1993, hrsg. vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Editio Cantor, Aulendorf 1993
85. x x x *Brevet Belgia 670 782*, 1966 (Chem. Abst. 1966, 65, 13737 h)
86. x x x *Farmacopeea Română* Ediția a X-a, Editura Medicală, Bucureşti, 1993
87. x x x *Merck Index*, Merck & Co., Rahwah, Edition Tenth, New York, 1983
88. x x x *Martindale The Extra Pharmacopoea*, ed. James E.F. Reynolds, Pharmaceutical Press, 29. Edition, London, 1989
89. x x x USAN and the USP dictionary of drug names 1992

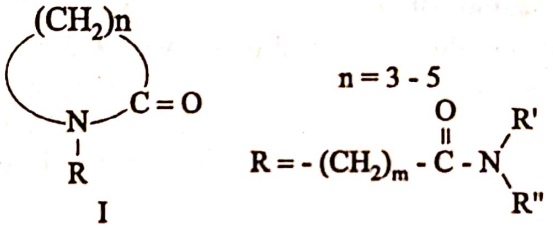
Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 9
NOOTROPE

Nootropele constituie un grup de medicamente cu structuri chimice diferite, manifestând efecte favorabile asupra proceselor metabolice neuronale, stărilor ce apar ca urmare a unor procese hipoxice, toxice, traumatice sau involutive. În general sunt considerate lipsite de efecte secundare [9,11 - 13].

9.1. DERIVAȚI AI α-PIROLIDONEI

Pornindu-se de la stabilirea importanței pe care o prezintă GABA asupra funcțiilor SNC, la începutul anilor 60 s-a conturat o nouă direcție în abordarea obținerii de substanțe neurofarmacologice - sintetizarea de derivați care să traverseze bariera hematoencefalică. Un asemenea compus este α-pirolidona, forma ciclică a acidului γ-aminobutiric. Laboratoarele firmei de medicamente UCB Belgia au sintetizat o serie de lactame N-substituite de forma:

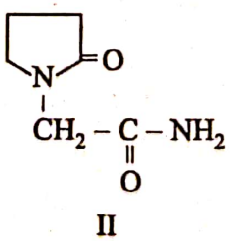


I

care s-au remarcat prin valoroasele lor însuşiri farmacologice. Cel mai eficient s-a dovedit a fi 1-acetamidopirolidinona-2 (II) (II, n = 3, R` = R`` = H, m = 1), cunoscut în terapeutică sub numele de nootropil, piracetam, piramem, etc.

9.1.1. Piracetam (DCI) (FR X) (II)

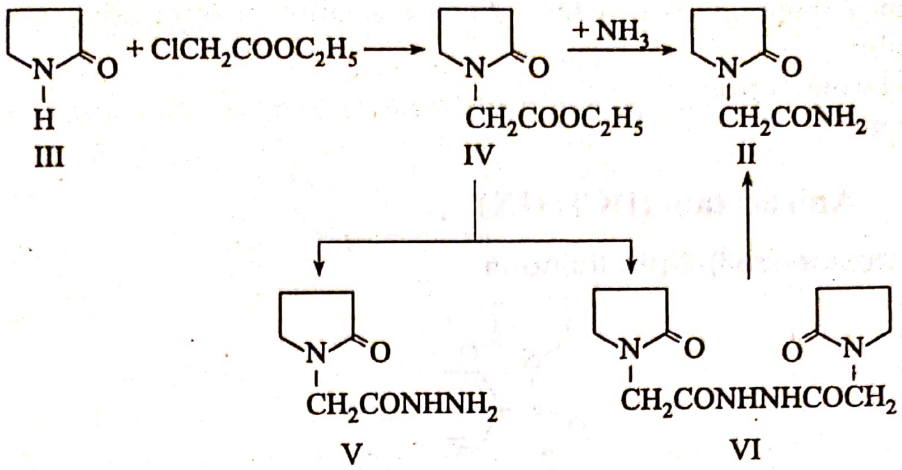
▶ **2-Oxo-1-pirolidinilacetamida**



II

Sinteză: prin tratarea α-pirolidonei sodate (III) cu cloroacetatul de etil când se obține esterul (IV) care cu o soluție metanolică de amoniac se transformă în (II) [5]. Esterul (IV) se poate trata cu hidrazină rezultând hidrazidele (V) şi (VI) care manifestă, de asemenea, însuşiri nootrope. Prin reducerea (VI) utilizând catalizator Ni se poate obține (II) [5]:

Scanned with OKEN Scanner



III IV II V VI

Piracetamul se prezintă sub formă de pulbere cristalină albă sau aproape albă, cu miros slab caracteristic şi gust amar, uşor solubilă în alcool etilic şi alcool metilic, insolubilă în eter [20].

Este primul medicament introdus în terapeutică ca nootrop. Ameliorează procesele de învățare şi memorizare, manifestă acțiune protectoare față de consecințele negative ale hipoxiei, are efecte favorabile în cazurile de accidente vasculare cerebrale, în recuperarea alcoolicilor, în tulburările de comportament la copii şi de întârziere a dezvoltării psihomotorii [4].

Se administrează per os, inițial în doze mari 1,2-1,6 g de trei ori/zi, după care doza se micşorează la 800 mg de trei ori/zi. Durata tratamentului este de 4-6-12 săptămâni.

Produse farmaceutice:

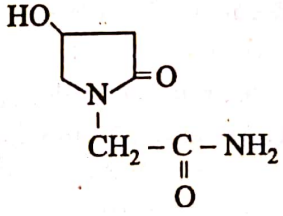
*__Nootropil__, sol. perf., 12g/60 ml; caps., 400 mg, 800 mg; fiole 1 g/5 ml; sol. buv. 20% (UCB, Belgia);

*__Piracebral__, compr. film., 800 mg (Hexal Pharma, Germania);

*__Piracetam__, compr. 400 mg, fiole 20%/5 ml (Armedica, Sicomed, România);

__Piramem__.

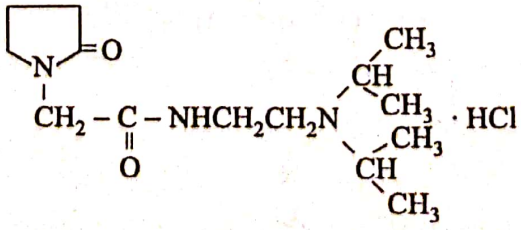
Derivatul hidroxilat al piracetamului (VII), forma ciclică a acidului 4-amino-3-hidroxibutiric, prezintă, de asemenea, însuşiri nootrope.



VII

9.1.2. Pramiracetam (DCI) (VIII)

▶ **N-/2-(Diizopropilamino)-etil/-2-oxo-1-pirolidinacetamida clorhidrat**



VIII

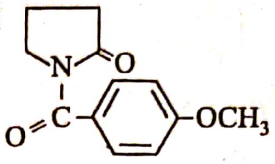
Medicament nootrop cu structură chimică şi utilizări terapeutice asemănătoare piracetamului.

Produse farmaceutice:

Amacetam.

9.1.3. Aniracetam (DCI) (IX)

▶ **1-(4-Metoxibenzoil)-2-pirolidinona**



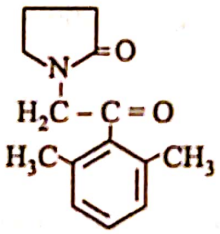
IX

Sinonime: Ro 13-5057

Medicament nootrop cu însuşiri şi utilizări terapeutice asemănătoare piracetamului.

9.1.4. DM - 9348 (X)

▶ **N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(2-oxo-pirolidinil)-acetamida**



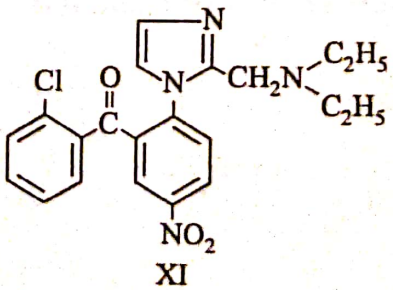
X

Derivat pirolidonic experimentat ca medicament nootrop cu efecte protectoare faţă de anoxia cerebrală [19].

De curând a fost comunicată sinteza unui nou derivat al α-pirolidinei, acetamida acidului (2-oxo-4-fenilpirolidino-1)-acetic, cu însuşiri antiamnezice [17].

9.2. NIZOFENONE (DCI) (XI)

▶ **2`-Cloro-2-/2-/(dietilamino)-metil/-imidazol-1-il/-5-nitrobenzofenona**



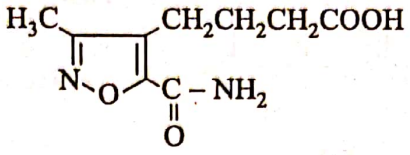
XI

Medicament cu proprietăţi nootrope aflat în stadiu de experimentare clinică.

Scanned with OKEN Scanner

9.3. Z4105 (XII)

▶ **Acid 4-(((3-metil-5-izoxazolilcarbonil)amino)-butanoic**



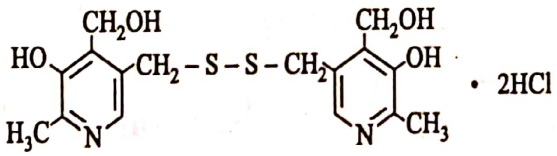
XII

Z4105 este unul din cei mai activi conpuşi cu însuşiri nootrope obținuți în urma unor studii sistematice efectuate în ultimii ani de către cercetătorii de la Zambon Laboratories Italia [18].

Cercetat preclinic comparativ cu medicamentele piracetam şi oxiracetam, compusul Z4105 s-a dovedit superior acestora. Se află în experimentare clinică.

9.4. PYRITINOL (DCI) (XIII)

▶ **3,3`-(Ditiodimetilen)-bis-(5-hidroxi-6-metil-4-piridilmetanol)diclorhidrat**



XIII

Pulbere cristalină albă sau cu uşoară tentă galbenă, p.t. 135-138°C, uşor solubilă în alcool etilic; o soluție apoasă de concentrație 5% prezintă pH 2,3-2,8 [3,8].

Din punct de vedere structural pyritinol poate fi considerat că este constituit din două molecule de piridoxină legate între ele prin intermediul unei punți disulfidice.

Pyritinol activează procesele metabolice la nivelul SNC, grăbeşte traversarea barierei hematoencefalice de către glucoză, creşte rezistența țesuturilor creierului la hipoxie, este foarte puțin toxic şi nu manifestă însuşiri vitaminice B_6.

Se utilizează în stările astenice, adinamie, traumatisme cerebrale, encefalopatii, perturbări ale circulației cerebrale, ateroscleroză, migrenă. Se indică copiilor cu deficiențe în dezvoltarea psihică, sindrom cerebroastenic, oligofrenie, encefalopatie [1,8].

Se administrează pe cale orală (la 15-30 minute după masă) în doze de 0,05 - 0,1 g) durata tratamentului la adulți este de 1-3 luni (putându-se ajunge la 6-8 luni) iar la copii două săptămâni până la 3 luni. Tratamentul se poate relua după o întrerupere de 1-6 luni la adulți şi 3-6 luni la copii.

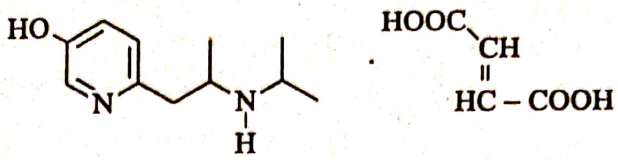
Produse farmaceutice:

Bicehpalin;
Bonifen;
Cefalogen;
Cervitalin;
Cogitan;
Dipiridol;
Enbol;
*__Encephabol__, drageuri, 100 mg; fiole 200 mg, suspensie 80,5 mg/5 ml (Merck, Germania);
*__Piritinol__, drageuri, 100 mg (Terapia, România).

Scanned with OKEN Scanner

9.5. PRISOTINOL (DCI) (XIV)

▶ **(±)-6-/2-(Izopropilamino)-propil/-3-piridinol fumarat**



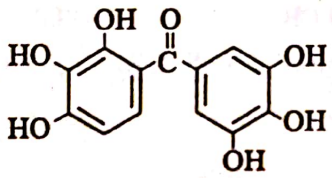
XIV

Sinonime: CGS 5649 B

Medicament sintetizat de firma Ciba-Geigy, cu rol important în consolidarea memoriei, printr-un mecanism diferit de al nootropelor aniracetam, pramiracetam şi oxiracetam [14].

9.6. EXIFONE (DCI) (XV)

▶ **2,3,3`,4,4`,5`-Hexahidroxibenzofenona**



XV

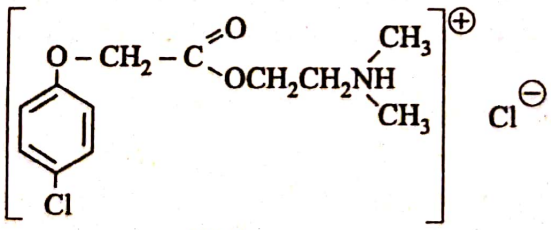
Nootrop utilizat în tratarea unor tulburări de memorie la bătrâni.

Produse farmaceutice:

Adlone.

9.7. MECLOFENOXATI HYDROCHLORIDUM (DCI) (FR X) (XVI)

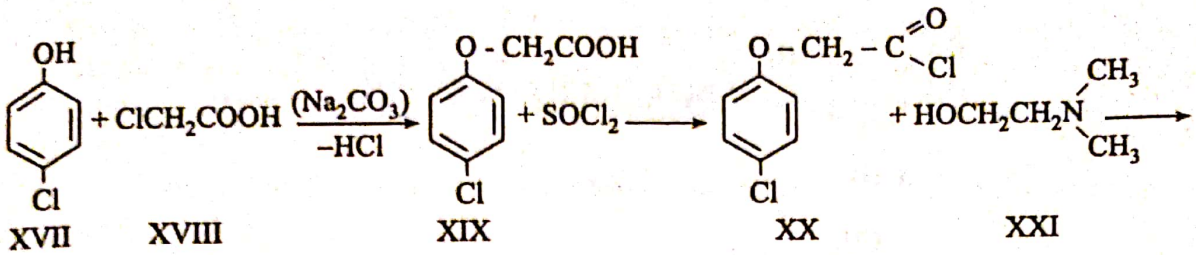
▶ **4-(Clorofenoxi)-acetat de 2-(dimetilamino)-etil clorhidrat**



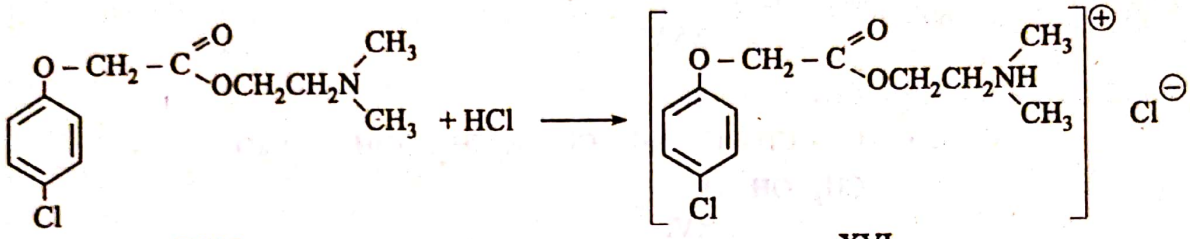
XVI

Sinteză: prin reacţionarea p-clorofenolului (XVII) cu acidul monocloracetic (XVIII) se obţine acidul p-clorofenoxiacetic (XIX) care se transformă în clorura acidă (XX) iar aceasta formează cu N,N-dimetilaminoetanolul (XXI) meclofenoxat bază (XXII); clorhidratul (XVI) se obţine prin tratarea (XXII) cu HCl [6]:

Scanned with OKEN Scanner



XVII XVIII XIX XX XXI



XXII XVI

Pulbere microcristalină albă, fără miros, cu gust slab amar, uşor solubilă în apă, solubilă în alcool, puțin solubilă în cloroform, greu solubilă în acetonă, practic insolubilă în eter [20].

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină.

Manifestă influență stimulatoare asupra SNC, activează procesele metabolice, îmbunătăţeşte transmisia sinaptică în hipotalamus şi alte regiuni ale creierului [3].

Se utilizează în surmenajul intelectual, stări depresive, tulburări neuropsihice post-traumatice, grăbirea revenirii din anestezia generală.

Produse farmaceutice

Acephen;

Atsefen;

Cerutil;

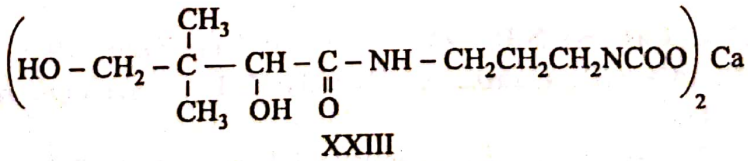
Clofenoxine;

Luncidril;

*__Meclofenoxat__, compr., 100 mg; flac. inj., 250 mg (Sicomed, România).

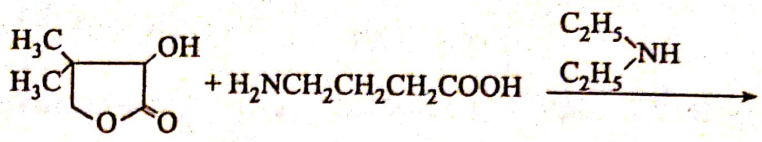
9.8. ACID HOPANTENIC (SARE DE CALCIU) (XXIII)

▶ **acid D(±)-(α,γ-dihidroxi-β,β-dimetilbutiril)-γ-aminobutiric, sare de calciu**

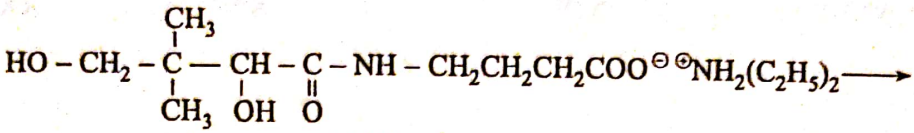


XXIII

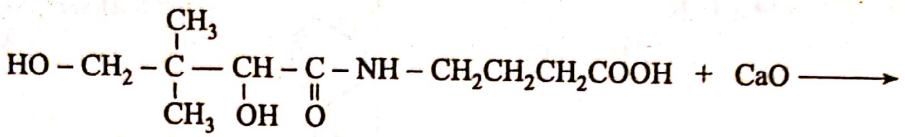
Sinteză: prin reacționarea D-pantolactonei (XXIV) cu acid γ-aminobutiric (XXV) în prezența dietilaminei se obține D-homopantotenatul de dietilamină (XXVI) care la trecere printr-o coloană cromatografică cu schimbători de ioni se transformă în acidul D-homopantotenic (XXVII) iar apoi în sarea de calciu (XXIII) [3]:



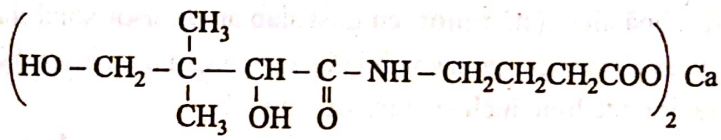
XXIV XXV



XXVI



XXVII



XXIII

Pulbere cristalină, albă, solubilă în apă, greu solubilă în metanol, practic insolubilă în solvenți organici. pH-ul unei soluții apoase de concentrație 5% este 7,0-9,0.

Acidul hopantenic este primul derivat al acidului γ-aminobutiric cu proprietatea de a traversa bariera hematoencefalică [6]. Studii efectuate cu acid hopantenic conținând ^{14}C au demonstrat că acesta traversează bariera hematoencefalică și se acumulează în creier, concentrația maximă realizându-se la o oră după administrare per os și parenterală [15].

Sub formă de sare de calciu, acidul hopantenic se utilizează în tratarea insuficienței dezvoltării mentale și a oligofreniei la copii, sechele ale unor neuroinfecții, epilepsie. De asemenea, produsul prezintă efecte favorabile în tratarea bâlbâielii la copii și a efectelor secundare ce apar ca urmare a utilizării unor medicamente neuroleptice [1].

Se administrează p.o., la 15-30 minute după masă, în doze zilnice de 1,5-3 g pentru adulți și 0,75-3 g pentru copii. Durata tratamentului este de 1-4 luni (uneori până la 6 luni) iar după o pauză de 3-6 luni tratamentul se poate relua [8].

Produse farmaceutice:
Hopanten;
Pantogam.

Bibliografie

1. **Avruțkii G. Ya., Laskova N.B.** - *Zhur. nevropatol. i psihiatr.*, 1979, nr. 8, 1077-1082
2. **Cumin R., Bandle E.F., Gamzu E., Haefely W.E.** - *Psychopharmcology* (Berlin) 1982, 78, 104-111
3. **Dănilă Gh.** - *Medicamente moderne de sinteză*, Editura ALL, București, 1994
4. **Enderby P., Broeckx J., Hospers W., Schildermans F., Deberdt W.** - *Clinical Neuropharmacology* 1994, 17, 320 -331
5. **Kopelevich V.M., Sytinsky I.A., Gunar V.I.** - *Him. Pharm. Zhur.*, 1981, nr. 5, 27 - 39
6. **Kopelevich V.N., Evdokimova G.S., Marieva T.D., Schmuilovich L.M.** - *Him. Pharm. Zhur.*, 1971, nr. 9, 21-23

Scanned with OKEN Scanner

7. **Kovler M.A., Avakumov V.M., Kruglikova-Luvova R.P., Lobanova M.L., Alexeeva Zh. P., Smirnova T.N., Kopelevich V.M., Marieva T.D., Gunar V.I., Cristhina A.P., Abramkina T.S., Belozorova O.P.** - *Him. Pharm. Zhur.*, 1980, nr. 9, 118-122
8. **Mashkovsky M.D.** - *Lekarstvennîe sredstva*, Editura Cartea Moldovenească, Chişinău, 1990
9. **Mondadori C.** - *Life Sciences* 1994, 55, 2171 - 2178
10. **Mondadori C.** - *Behav. Brain Res.*, 1993, 59, 1-9
11. **Mondadori C., Hengerer B., Ducret T., Borkowski J.** - *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 2041-2045
12. **Mondadori C., Jaekel J., Preiswerk G.** - *Behavioral & Neural Biology* 1993, 60, 62 - 68
13. **Mondadori C., Weiskrantz L.** - *Behavioral & Neural Bilogy* 1993, 60,205-210
14. **Mondadori C., Ducret T., Borkowski J.** - *Brain Research* 1991, 55, 107-111
15. **Moyseenok A.G., Kopelevich V.M.** - *Farmakol. i toxicol.*, 1973, 36, 489-493
16. **Poschel B.P.H., Marriott J.G., Gluckman M.I.** - *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1993, 9, 853-871
17. **Procopov A.A., Suhanova S.A., Berlyand A.S., Spektor S.S., Kalosha V.I., Robakidze T.N., Knijnyk A.Z.** - *Him. Pharm. Zhur.*, 1993, nr. 7, 32-34
18. **Ricciardi S., Bisiani C., Camisasca C., Fusi R., Ornaghi F., Pastoris R., Scatturin M., Masotto C.** - *J. Drug Dev.*, 1994, 6, 158 - 170
19. **Sakurai T., Hatanaka S., Tanaka S., Yamasaki T., Kojima H., Akashi A.** - *Japan. J. Pharmacol*, 1990, 54, 33-43.
20. x x x *Farmacopeea Română*, Ediția a X-a, Editura Medicală Bucureşti, 1993.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10
ANALGEZICE OPIOIDE

Sunt cunoscute şi sub numele de analgezice opiacee, analgezice narcotice sau analgezice morfinomimetice, utilizate în calmarea tuturor tipurilor de durere.

Reprezentantul tipic al acestei clase de medicamente este morfina, care a servit şi ca model în obţinerea prin sinteză de derivaţi cu însuşiri analgezice superioare, lipsiţi parţial sau total de efectele secundare specifice produsului natural [26].

În terapeutică se utilizează unele produse naturale care conţin morfină.

10.1. PRODUSE NATURALE

10.1.1. Opiu

Figurează în FRX sub denumirea de Opium, fiind latexul uscat la aer, obţinut prin incizii în capsulele imature ale plantei *Papaver somniferum L.* (*Papaveraceae*), cu un conţinut de cel puţin 11 % morfină raportat la substanţa uscată [66].

Se prezintă sub formă de bucăţi sau turte de mărimi variabile, rotunde sau alungite, cu miros caracteristic şi gust amar.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină şi umiditate la "Venena".

10.1.1.1. Pulbere de opiu (FRX)

Conţine 9,8-10,2 % morfină şi se prepară din opiu uscat timp de 2 ore la o temperatură nu mai mare de 60°C, prin pulverizare şi diluare cu lactoză la concentraţia de 10 g% morfină anhidră.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină şi umiditate la "Venena".

Doze maxime: pentru o dată 0,15 g;
pentru 24 ore 0,50 g.

10.1.1.2. Extract uscat de opiu (FRX)

Conţine 20g % morfină anhidră şi se prepară din opiu, acid fosforic 10 %, apă, lactoză. Se conservă la "Venena".

Doze maxime: pentru o dată 0,10 g;
pentru 24 ore 0,20 g.

10.1.1.3. Pulbere de opiu şi ipeca (FRX)

Conţine 1g % morfină anhidră şi se prepară din pulbere de opiu, rădăcină de ipeca şi lactoză. Se conservă la "Venena".

10.1.1.4. Tinctură de opiu (FRX)

Conţine 1g % morfină anhidră şi se prepară din extract uscat de opiu şi alcool diluat. Se conservă la "Venena".

Doze maxime: pentru o dată 1,50 g;
pentru 24 ore 5,00 g.

Scanned with OKEN Scanner

10.1.1.5. Sirop de opiu (FRX)

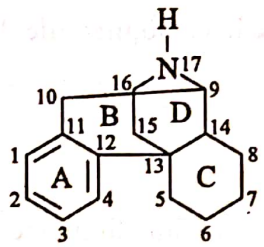
Conține tinctură de opiu 5g % și sirop simplu 95g %.
Se conservă la "Separanda".
Produsele prezentate sunt utilizate pe cale orală ca antidiareice și sedative ale tusei.

10.2. MORFINA ȘI DERIVAȚI

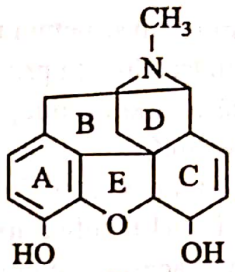
10.2.1. Morfina

Alcaloid fenantrenic izolat în 1803 de farmacistul german Sertürner iar structura chimică stabilită în 1925 și confirmată prin sinteză în 1956 [12].

Din punct de vedere chimic morfina (II) este un derivat al morfinanului (I):



I



II

Morfina este constituită din patru cicluri hexagonale (A-D) și unul pentagonal (E) format printr-o punte eterică între atomii de carbon C_4 și C_5. Această structură face ca scheletul morfinei și derivaților săi să fie foarte rigid, cu o flexibilitate conformațională foarte redusă [43].

Forma moleculei de morfină este a unui "T" tridimensional, cu ciclurile A,B,E formând porțiunea verticală a "T"-ului iar ciclurile C și D formând partea orizontală. Ciclurile A, B și E formează un plan aproape perfect dar care este răsucit cu aproximativ 30° față de un "T" perfect. Ciclul piperidinic D are conformația scaun, favorabilă energetic iar ciclul C are conformația baie, astfel că hidroxidul 6α ocupă o poziție ecuatorială.

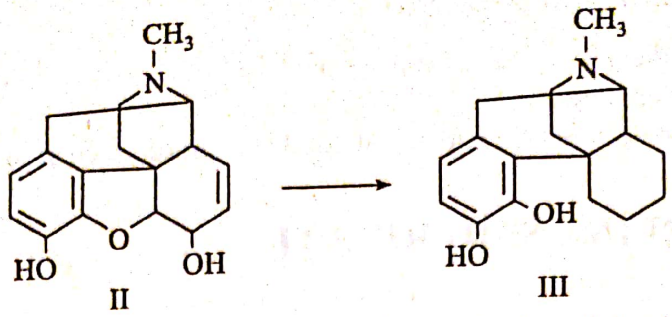
Principalele elemente structurale ale morfinei implicate în manifestarea însușirilor fizico-chimice dar și a celor farmacologice sunt:

- gruparea -OH fenolică din poziția 3;
- atomul de oxigen între atomii C_4-C_5;
- gruparea -OH alcoolică din poziția 6;
- dubla legătură între atomii C_7-C_8;
- atomul de azot terțiar.

Gruparea -OH fenolică din poziția 3 permite solubilizarea morfinei în soluții diluate de hidroxizi alcalini, reacția de culoare cu $FeCl_3$, efectuarea unor reacții de eterificare sau esterificare. Compușii obținuți în urma acestor reacții nu mai dau reacția de culoare cu $FeCl_3$ decât după o prealabilă hidroliză (codeina, codetilina etc.).

Puntea de oxigen dintre atomii C_4-C_5 este importantă pentru însușirile farmacologice ale morfinei. Prin reducere se obține fenolul (III) (desomorfina) a cărui activitate farmacologică este mult diminuată.

Scanned with OKEN Scanner



II III

Gruparea -OH din poziția 6 este alcool secundar, putând participa la reacții de eterificare, esterificare, oxidare, clorurare, în unele situații compușii rezultați prezentând însușiri analgezice superioare morfinei.

Dubla legătură între C_7–C_8 poate fi hidrogenată conducând la creşterea acțiunii.

Caracterul bazic al atomului de azot din poziția 17 permite obținerea de săruri solubile în apă.

Modificările chimice în structura morfinei, în vederea obținerii de derivați farmacologic activi s-au efectuat în trei direcții principale:

- la nivelul grupării fenolice din poziția 3;
- la nivelul nucleului C;
- la atomul de azot din poziția 17.

Prezența grupării -OH fenolice are rol în conferirea afinității moleculei pentru receptorii opioizi. Prin metilarea acesteia se obține codeina care prezintă 15-20% din activitatea morfinei. Activitatea analgezică a codeinei s-ar datora conversiei metabolice în morfină.,

Acetilarea grupării -OH fenolice dar şi a grupării -OH alcoolice din poziția 6 conduce la obținerea diacetilmorfinei (heroina) care este de cel puțin două ori mai activă decât morfina. În organism heroina este dezacetilată la nivelul grupării fenolice rezultând 6-acetilmorfina, care are capacitatea de a traversa bariera hematoencefalică.

În ce priveşte nucleul C modificările chimice pot fi efectuate în următoarele direcții:

- reducerea dublei legături C_7–C_8 obținându-se dihidroderivații respectivi;
- oxidarea grupării -OH din poziția 6 la cetona corespunzătoare;
- hidroxilarea la atomul C_{14}.

Prin reducerea dublei legături C_7–C_8 din structura morfinei şi codeinei se obțin dihidromorfina, respctiv dihidrocodeina, mai active decât morfina cu 15-20%.

Oxidarea grupării hidroxil alcoolic din poziția 6 la gruparea cetonică în cazul morfinei şi codeinei reduce activitatea cu 50-60%, în timp ce aceeaşi modificare chimică la dihidromorfină şi dihidrocodeină, cu formarea hidromorfonei (dilaudid) şi hidrocodonei, măreşte activitatea cu 400-600%.

Introducerea unei grupări hidroxil la atomul C_{14}, cu formarea oximorfonei şi a oxicodonei, creşte activitatea de 2-5 ori.

Deosebit de importantă este natura radicalului de la atomul de azot N_{17}. Îndepărtarea radicalului metil de la N_{17} din structura morfinei conduce la formarea normorfinei cu activitate analgezică şi afinitate pentru receptorii opioizi mult mai mică.

Introducerea radicalului fenil la N_{17} intensifică activitatea agonisită în timp ce alți radicali, în special propil, alil, ciclopropil şi ciclobutilmetil au activitate antagonistă la nivelul receptorilor μ.

Înlocuirea radicalului metil de la N_{17} din structura morfinei cu radicalul alil conduce la obținerea N-alilnormorfinei (nalorfina), primul exemplu de analgezic mixt agonist/antagonist, cu activitate antagonistă asupra receptorilor k şi activitate agonistă față de receptorii μ.

Scanned with OKEN Scanner

Complexitatea structurii chimice a morfinei şi congenerilor săi continuă să fascineze pe cercetătorii preocupaţi de obţinerea de noi derivaţi cu însuşiri analgezice [18-19, 33, 39, 60, 62].

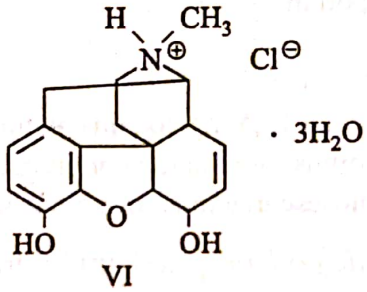
Morfina - etalon al substanţelor cu însuşiri analgezice - se foloseşte în combaterea durerilor foarte mari (boala neoplazică, dureri postoperatorii, fracturi, arsuri), ca adjuvant în realizarea anesteziei în cazul unor intervenţii chirurgicale majore, colici biliare şi renale în asociere cu substanţe spasmolitice.

Se administrează parenteral (subcutanat, intramuscular sau intravenos), per os sau rectal, numai în acele cazuri în care utilizarea altor analgezice nu este eficientă (pentru a se evita apariţia toxicomaniei morfinice).

Morfina bază este puţin întrebuinţată în terapeutică, folosindu-se în special săruri ale acesteia.

10.2.1.1. Clorhidrat de morfină (FRX) (IV)

▶ **(5α,6α)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol clorhidrat**



VI

Cristale aciculare incolore, mătăsoase, uşoare sau pulbere albă sau slab gălbuie, uneori aglomerată, fără miros, cu gust amar, colorându-se la aer.

Este solubilă în apă, mai greu în alcool etilic.

Conservarea se face în vase bine închise, ferit de lumină, la "Venena".

Doze maxime: pentru o dată 0,02 g;
pentru 24 ore 0,06 g.

Soluţiile apoase se sterilizează la + 100°C timp de 30 minute iar pentru stabilizare se adaugă o soluţie de HCl 0,1 N la pH 3,0-3,5 [34].

Se administrează subcutanat la adulţi, obişnuit 1 ml dintr-o soluţie 1 %, per os 0,01 g pentru o dată şi 0,05 g în 24 ore, sub formă de pulbere sau picături.

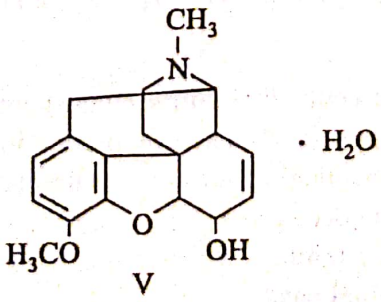
Produse farmaceutice:

Morfină, sol. inj., 2%/1 ml (Sicomed, România).

Morfină cu atropină: fiole a 1 ml soluţie apoasă clorhidrat de morfină (20 mg) şi sulfat de atropină (1 mg).

10.2.2. Codeina. *Codeinum.* (V) (FRX)

▶ **6-Hidroxi-3-metoxi-N-metil-4,5-epoxi-morfinan**



V

Se obține prin extracție din opiu dar și prin semisinteză, prin metilarea morfinei la nivelul grupării -OH fenolice cu diazometan, dimetilsulfat, iodură de metil sau hidroxid de fenil-trimetil amoniu. Metode moderne utilizează tebaina ca materie primă pentru obținerea codeinei [8,12].

Se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, ușor solubilă în alcool și cloroform, solubilă în eter, foarte puțin solubilă în apă.

Se conservă în vase bine închise, ferit de lumină, la "Separanda".

Doze maxime: pentru o dată 0,10 g;
pentru 24 ore 0,30 g.

Deși acțiunea analgezică și cea de sedare a tusei sunt mai slabe comparativ cu morfina, codeina prezintă unele avantaje: acțiunea inhibitoare asupra centrului respirației este mai mică, nu afectează motilitatea cililor mucoasei bronșice, efectul constipant este mai slab iar eufomania se înregistrează rar.

Se utilizează pentru calmarea tusei, administrându-se per os în doze de 0,02-0,06 g/zi sub formă de sirop, pulbere sau poțiuni.

Sirop de codeină (FRX)

Produse farmaceutice:

Codenal - comprimate conținând 15,5 mg codeină alături de fenobarbital.

Tusomag - soluție pentru administrare internă conținând 1 % codeină.

Alături de codeina bază se folosesc în terapeutică unele săruri: clorhidratul, fosfatul.

10.2.2.1. *Clorhidrat de codeină.* Codeini hydrochloridum *(FRX) (VI)*

▶ **(5α,6α)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol clorhidrat**

$$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$$

VI

Cristale aciculare sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar; solubil în apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în eter și cloroform.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină la "Separanda".

Doze maxime: pentru o dată 0,15 g;
pentru 24 ore 0,40 g.

Are aceleași întrebuințări ca și codeina bază.

10.2.2.2. *Fosfat de codeină.* Codeini phosphas *(FRX) (VII)*

▶ **(5α,6α)-7,8-Dihidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol fosfat**

$$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 1\ 1/2\ H_2O$$

VII

Pulbere cristalină albă, eflorescentă, fără miros, cu gust amar, care se colorează la lumină. Este ușor solubil în apă, puțin solubil în alcool, practic insolubil în eter și cloroform.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină, la "Separanda".

Doze maxime: pentru o dată 0,15 g;
pentru 24 ore 0,40 g.

Utilizări asemănătoare codeinei bază.

Scanned with OKEN Scanner

Produse farmaceutice:

Codenal cu acţiune prelungită - conţine 0,06 g fosfat de codeină/comprimat alături de fenobarbital sodic 0,02 g.

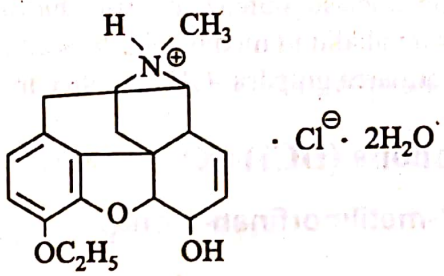
Tablete expectorante - conţin 0,010 g fosfat de codeină/comprimat alături de clorură de amoniu şi pulbere de liquiriţia.

Codamin - conţine 0,02 g fosfat de codeină alături de aminofenazona, fenacetină şi citrat de cafeină.

Fasconal -conţine 0,10 g fosfat de codeină alături de acid acetilsalicilic, fenacetină, citrat de cafeină, fenobarbital.

10.2.3. Clorhidrat de etilmorfină. *Aethylmorphini hydrochloridum* (FRX) (VIII)

▶ **(5α,6α)-7,8-Didehidro-4,5-epoxi-3-etoxi-17-metilmorfinan-6-ol clorhidrat**



VIII

Se prepară prin etilarea morfinei cu sulfat neutru de etil sau p-toluensulfonatul de etil când se obţine etilmorfina bază care apoi se transformă în clorhidrat.

Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, solubilă în 12 p apă, 2,5 p alcool, foarte puţin solubilă în cloroform, practic insolubilă în eter.

Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină, la "Separanda".

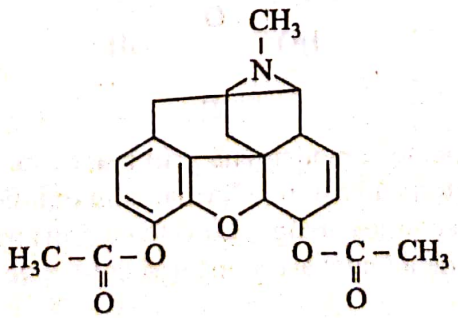
Doze maxime: pentru o dată 0,06 g.
pentru 24 ore 0,15 g.

Clorhidratul de etilmorfină prin dizolvare în H_2SO_4 şi tratare cu o picătură soluţie de $FeCl_3$ dă o coloraţie verde, care la încălzire pe baie de apă trece în albăstrui-violet; la adăugarea de acid azotic diluat, coloraţia trece în roşu.

Dionina este un puternic sedativ al tusei, utilizat sub formă de soluţie apoasă, pulberi, în doze de 3-4 x 10-20 mg/zi asociat de obicei cu codeina pentru calmarea tusei în diferite afecţiuni acute şi cronice ale aparatului respirator, bronşite, astm, tuse convulsivă.

10.2.4. Diamorfina (IX)

▶ **7,8-Didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol diacetat ester**



IX

Scanned with OKEN Scanner

Se prepară prin acetilarea ambelor grupări -OH din structura morfinei.

Gruparea -OH fenolică fiind blocată nu reacționează cu clorura ferică decât după o prealabilă hidroliză.

Prezintă acțiune analgezică mai puternică și mai rapidă decât morfina dar este mult mai toxică și produce forme grave de eufomanie. Datorită acestor efecte diamorfina nu se utilizează în terapeutica din țara noastră.

Sinonime: **Diacetilmorfina; Heroina**

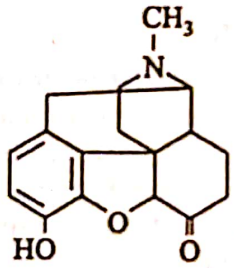
10.3. DERIVAȚI HIDROGENAȚI AI MORFINEI ȘI CODEINEI

Hidrogenarea dublei legături C_7-C_8 conduce la diminuarea toxicității și intensificarea însușirilor analgezice.

Derivații hidrogenați ai morfinei se sintetizează prin hidrogenarea catalitică a morfinei utilizând un exces de platină sau paladiu în mediu acid. În aceste condiții are loc o deplasare a dublei legături C_7-C_8 cu transformarea grupării -OH alcoolice în gruparea cetonică.

10.3.1. Hydromorphone (DCI) (X)

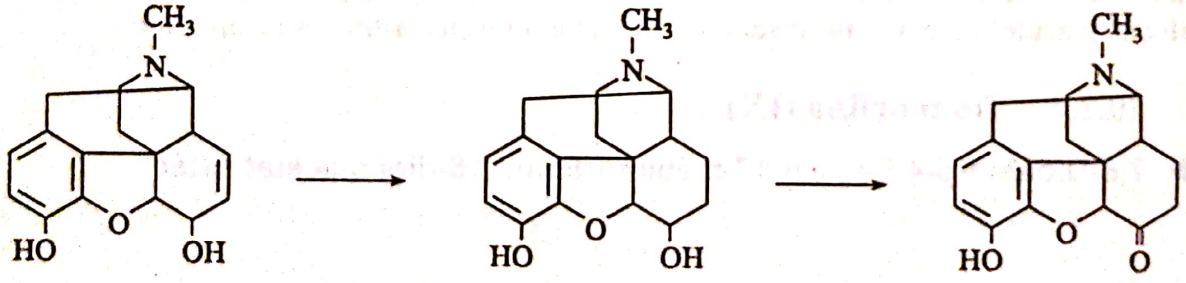
▶ **4,5-Epoxi-3-hidroxi-17-metilmorfinan-6-ona**



X

A fost obținut inițial în Germania în 1926.

Se prepară prin încălzire morfinei (II) în prezența unei mari cantități de platină în mediu alcoolic sau de acizi diluați când se obține inițial intermediarul dihidromorfina (XI) care se transformă apoi în hidromorfonă [17]:



II XI X

Gruparea -OH fenolică poate fi evidențiată prin reacția cu $FeCl_3$ când se obține o colorație albastră iar gruparea cetonică prin transformarea în oximă cu p.t. specific.

Comparativ cu morfina acțiunea analgezică este de 5 ori mai mare dar în aceeași măsură toxicitatea și fenomenele de adicție; are și însușiri antitusive.

Produse farmaceutice:

Hidromorfon, sol. inj., 0,02%/ml (Sicomed, România).

10.3.1.1 *Clorhidrat de hidromorfonă.* Hyrdomorphoni hydrochloridum *(FRX) (XII)*

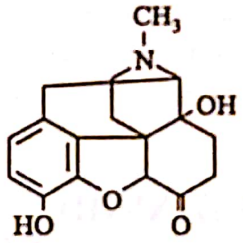
$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$

XII

Pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust amar, care se colorează la lumină.
Este solubilă în apă, greu solubilă în alcool şi eter.
Se conservă în recipiente bine închise, ferit de lumină la "Venena".
Doze maxime: pentru o dată 0,002 g (s.c.);
pentru 24 ore 0,008 g (s.c.).
Are aceleaşi utilizări cu morfina.
Produse farmaceutice:
Hidromorfon -soluţie injectabilă conţinând clorhidrat de hidromorfonă 0,2 g %.
Hidromorfon-atropină - soluţie injectabilă conţinând clorhidrat de hidromorfonă 0,2% şi sulfat de atropină 0,03 %.
Hidromorfon-scopolamină - soluţie injectabilă conţinând clorhidrat de hidromorfonă 0,2 % şi clorhidrat de scopolamină 0,03 %.
Dilaudid (Scherind, Australia; Knoll, Canada, Elveţia, Germania).

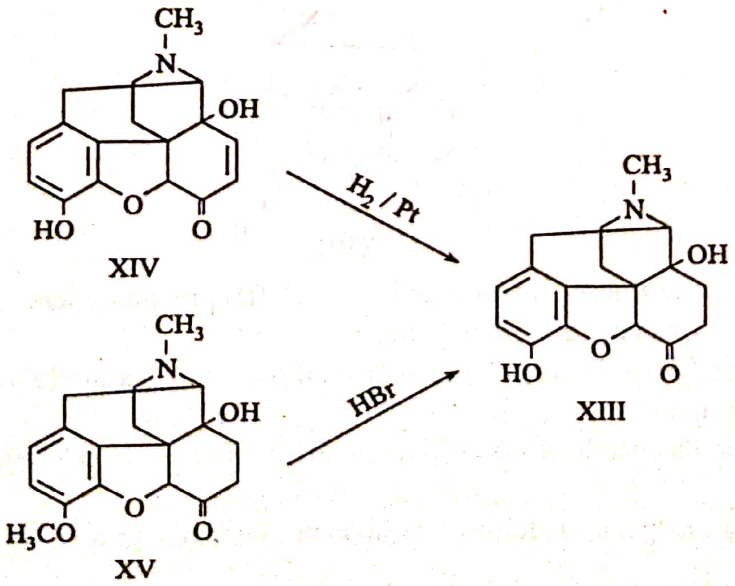
10.3.2. Oxymorphone (DCI) (XIII)

▶ **4,5-Epoxi-3,14-dihidroxi-17-metilmorfinan-6-ona**



XIII

A fost introdusă în terapeutică în 1959.
Se poate prepara prin hidrogenarea 14-hidroximorfinonei (XIV) în prezenţa platinei sau prin fierberea dihidrohidroxicodeinonei (XV):



Substanță cristalină cu p.t. 248-249°C, solubilă la fierbere în acetonă și cloroform, solubilă în soluții apoase alcaline, moderat solubilă în etanol.

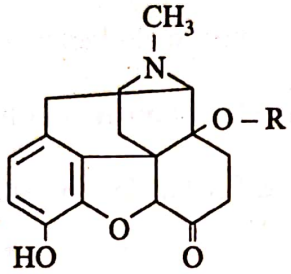
Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină, albă care se colorează prin expunere la aer. Solubilitatea în apă este 1:4 iar soluțiile apoase injectabile prezintă valori ale pH-ului 2,7-4,5.

Analgezic cu însușiri asemănătoare morfinei administrat parenteral (s.c. sau i.m.) în calmarea durerilor moderate și severe, în doze de 1-1,5 mg rectal sub formă de supozitoare, în doze de 5 mg la 4-6 ore sau per os.

Produse farmaceutice:

Numorphan (Du Pont, USA)

Recent s-au efectuat modificări chimice la nivelul grupării hidroxil din poziția 14 a 14-hidroximorfinonei în dorința găsirii de derivați cu însușiri analgezice crescute [51].



Compusul	R
XVI	$-CH_3$
XVII	$-C_2H_5$

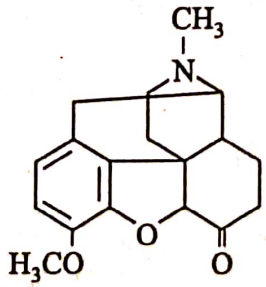
XVI - XVII

S-a constatat că 14-0-metiloximorfona (XVI) obținută prin înlocuirea atomului de hidrogen din gruparea -OH din poziția 14 cu un radical metil prezintă însușiri analgezice de aproximativ 40 ori mai intense ca ale oximorfonei și este de 400 ori mai activ decât morfina.

Înlocuirea radicalului metil cu etil (14-0-etiloximorfona) (XVII) conduce la diminuarea însușirilor analgezice [51].

10.3.3. Hydrocodone (DCI) (XVIII)

▶ 4,5-Epoxi-3-metoxi-17-metil-morfinan-6-ona



XVIII

Dintre metodele de sinteză ale hidrocodonei (XVIII) prezintă interes industrial hidrogenarea codeinonei și oxidarea dihidrocodeinei.

Se prezintă sub formă de cristale prismatice cu p.t. 198°C, solubile în alcool și acizi diluați, insolubile în apă.

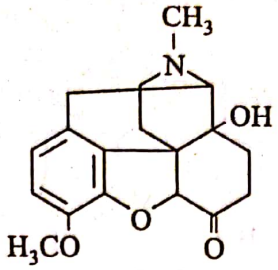
Clorhidratul de hidrocodonă este o pulbere cristalină cu p.t. 185-186°C foarte solubilă în apă [16, 17].

Se folosește ca analgezic și antitusiv, asemănător codeinei, în doze de 3 × 0,005 g/zi.

Scanned with OKEN Scanner

10.3.4. Oxycodone (DCI) (XIX)

▶ **4,5-Epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona**



XIX

Se poate prepara prin reducerea catalitică a hidroxicodeinonei, a oximei acesteia sau a bromocodeinonei.

Se foloseşte în terapeutică sub formă de clorhidrat care este o pulbere cristalină cu p.t. 270-272°C, $|\alpha|^{20}_D = -125^\circ$ (c = 2,5), solubilă în apă 1:10. Soluțiile apoase pot fi sterilizate prin fierbere [34].

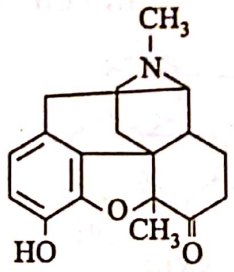
Se utilizează ca sedativ, analgezic şi antitusiv, ca atare sau în asociere cu aspirina, fenacetina şi cafeina.

Produse farmaceutice:

Percodan (SUA).

10.3.5. Metopon (DCI) (XX)

▶ **4,5-Epoxi-3-hidroxi-5,17-dimetil-morfinan-6-ona**



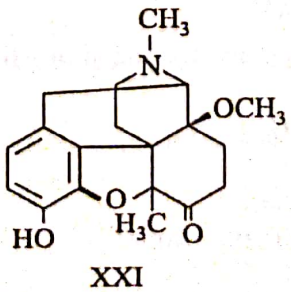
XX

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 315-318°C, $|\alpha|^{24}_D = -105^\circ$ (c = 1), solubilă în apă. Soluția apoasă 1 % are pH-ul în jur de 5.

Se utilizează ca analgezic, fiind mai bine suportat de organism decât morfina.

În 1990 Schmidhammer şi colaboratorii, în urma cercetărilor efectuate în seria derivaților de morfinan, comunică sinteza 5,14-O-dimetiloximorfonei (14-metoximetopon) (XXI), a cărui acțiune analgezică este de aproximativ 20.000 ori mai intensă de cât a morfinei [52].

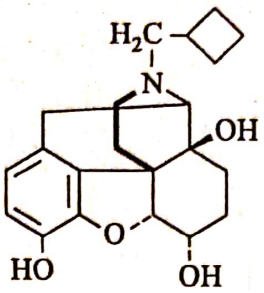
Înlocuirea radicalului metoxi din poziția 14 cu radicalul etoxi are ca rezultat diminuarea însuşirilor analgezice.



XXI

10.3.6. Nalbuphine (DCI) (XXII)

▶ **17-(Ciclobutilmetil)4,5-epoximorfinan-3,6,14-triol**



XXII

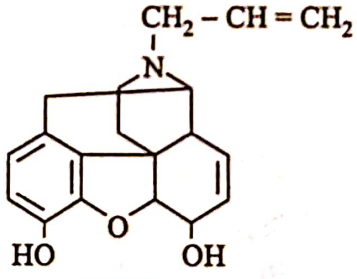
A fost introdus în terapeutică în 1979 ca analgezic cu acțiune și utilizări asemănătoare morfinei în calmarea durerilor moderate și severe, ca adjuvant în anestezie. Se administrează s.c., intramuscular sau intravenos în doze de 10-20 mg la 3-6 ore.

Produse farmaceutice:

Nubain (Du Pont Pharmaceuticals, Anglia) - soluție injectabilă conținând nalbuphin 10 mg/ml.

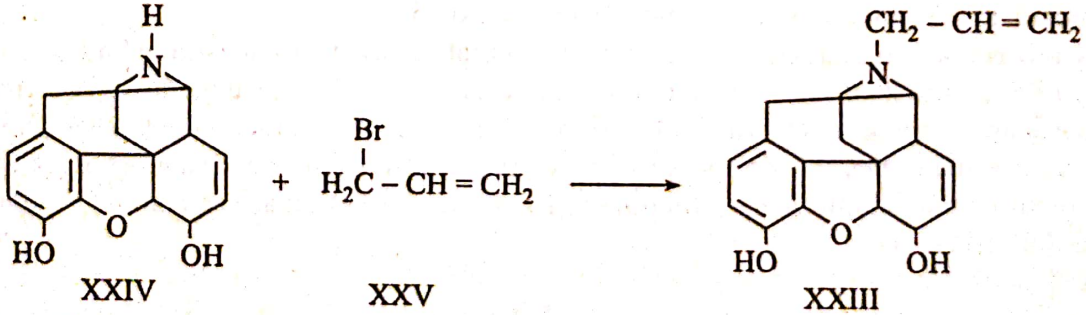
10.4. NALORPHINE (DCI) (XXIII)

▶ **N-Alilnormorfina**



XXIII

Se prepară prin tratarea normorfinei (XXIV) cu bromură de alil (XXV):



XXIV XXV XXIII

Se utilizează în intoxicațiile acute cu morfină și morfinomimetice.

Produse farmaceutice:

Lethidrone (Wellcome, Elveția);

Norfin (Lusofarmaco, Italia);

Nalorphine (Medimpex, Ungaria);

Nalorphine, fiole, 10 mg (S.E.R.B., Franța).

10.5. DERIVAȚI DE MORFINAN

Îndepărtarea punții eterice 4,5α sau a nucleului E din structura morfinei conduce la obținerea de analgezice opioide morfinanice [61].

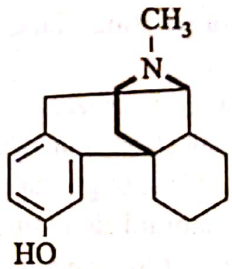
Spre deosebire de 4,5α-epoximorfinani care se obțin prin metode clasice din alcaloizii naturali morfina sau tebaina, morfinanii sunt preparați prin sinteză, obținându-se astfel amestecuri de enantiomeri [1]. Prin separarea şi cercetarea enantiomerilor s-a putut stabili că activitatea analgezică este stereospecifică spre deosebire de cea antitusivă. Astfel izomerul levogir al 3-hidroxi-N-metilmorfinanului (levorfanol) interacționează cu receptorii opioizi şi este un analgezic de 6-8 ori mai puternic decât morfina. Izomerul său dextrogir (dextrorfan) nu interacționează cu receptorii opioizi dar îşi păstrează activitatea antitusivă.

Natura substituenților de la atomul de azot din structura morfinanilor influențează activitatea asemănător derivaților 4,5α-epoximorfinanilor. Astfel înlocuirea radicalului N-metil cu radicalii alil, ciclopropilmetil sau ciclobutilmetil conferă activitate antagonistă față de receptorii μ şi asemănător nalorfinei, păstrează activitatea agonistă față de receptorii k, funcționând deci ca agoniști/antagoniști micşti.

Butorfanol (conține gruparea hidroxil la C_{14} şi radicalul ciclobutil la azot) (stadol) este unul din cei patru agoniști/antagoniști micşti folosiți în terapeutica din SUA. Utilizat inițial doar parenteral, din 1992 s-a introdus şi o formă farmaceutică de spray nazal [1].

10.5.1. Levorphanol (DCI) (XXVI)

▶ **3-Hidroxi-N-metilmorfinan**



XXVI

1-Tartrat dihidratul de levorfanol se prezintă sub formă de pulbere cristalină cu p.t. 113-115°C (forma anhidră: p.t. 206-208°C), solubilă în apă 1:50, alcool 1:120, insolubilă în cloroform şi eter. O soluție 0,2 % are pH 3,4-4,0. Soluțiile apoase se pot steriliza prin autoclavare.

Analgezic opioid cu efecte similare morfinei, deosebindu-se de aceasta prin faptul că îşi exercită acțiunea la administrarea parenterală dar şi orală. Efectul analgezic apare la 10-30 minute din momentul administrării şi durează aproximativ 8 ore.

În durerile severe se administrează per os în doze de 1,5 - 4,5 mg o dată sau de două ori/zi sau parenteral (subcutanat sau intramuscular), în doze de 2-4 mg.

Produse farmaceutice:

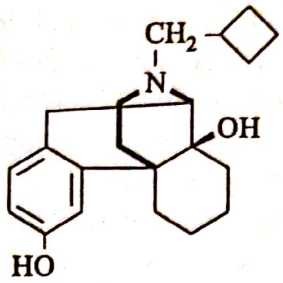
Dromoran (Roche, Anglia), conține levorfanol tartrat 1,5 mg/comprimat; soluție injectabilă conținând levorfanol tartrat 2 mg/ml;

Levo-Dromoran (Roche, Canada, SUA).

Scanned with OKEN Scanner

10.5.2. Butorphanol (DCI) (XXVII)

▶ **17-(Ciclobutil metil)morfinan-3,14-diol**



XXVII

Pulbere albă cu p.t. 215-217°C (baza) iar tartratul, p.t. 217-219°C; puțin solubilă în apă, practic insolubilă în alcool, cloroform, eter, acetat de etil şi hexan; solubilă în acizi diluați.

Este ciclobutil-analogul levorfanolului şi levalorfanului, cu acțiune analgezică şi utilizări asemănătoare morfinei. Analgezia apare la 30-60 minute de la administrarea intramusculară şi poate dura 3-4 ore.

Produse farmaceutice:

Moradol, fiole, 0,2% (Galenika, Yugoslavia);

Stadol (Bristol, SUA);

Verstadol (Bristol-Myers, Spania).

10.6. DERIVAȚI DE BENZOMORFAN

Eliminarea ciclului C din structura morfinei duce la obținerea de benzomorfan, cunoscut şi sub denumirea de benzazocină [64].

Denumirea compuşilor din această clasă utilizează sufixul "azocin" şi prefixul care în general conferă informații asupra naturii substituentului de la atomul de azot. Astfel metazocine, prototipul acestei clase are ca substituent la azot gruparea metil, fiind analogul morfinei [44].

Influența naturii radicalului de la atomul de azot asupra însuşirilor farmacologice este mult mai complexă decât în cazul derivaților morfinei sau a morfinanilor [63] datorită celorlalți substituenți ai benzomorfanului, în special din pozițiile 5 şi 9 [3].

În unele situații influența substituentului de la atomul de azot concordă cu cele observate la morfinani. Astfel înlocuirea radicalului metil din structura metazocinei cu radicalul fenetil conduce la fenazocină, a cărei activitate analgezică este de aproximativ 20 de ori mai mare [14, 45].

Înlocuirea radicalului metil de la atomul de azot cu grupări ce conferă derivaților de morfinan însuşiri antagoniste, în cazul benzomorfanilor se obțin compuşi cu proprietăți deosebite. Astfel prin înlocuirea metilului cu radicalul alil se obține N-alilnormetazocina (SKF 10047), prototip de ligand al receptorilor σ [36, 38].

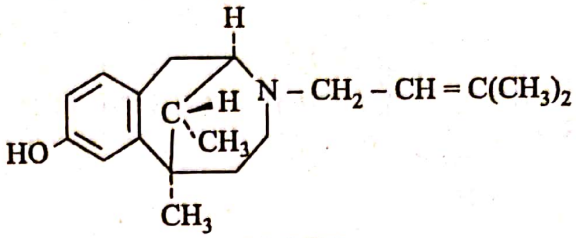
Pentazocina, asemănător nalorfinei este antagonist al receptorilor μ (deşi această activitate este slabă, 1/50 din activitatea nalorfinei) şi agonist eficace al receptorilor k. Asemănător altor agonişti/antagonişti micşti, se apreciază că produce o slabă dependență fizică [2, 5].

Derivatul N-ciclopropilmetil (cyclazocina) este agonist-antagonist mixt activ, dar efectele sale psihomimetice îl fac impropriu utilizărilor clinice. 8-Ceto analogul său (ketocyclazocina) a fost utilizat ca agonist în caracterizarea inițială a receptorilor k [45].

Scanned with OKEN Scanner

10.6.1. Pentazocine (DCI) (XXVIII)

▶ **1,2,3,4,5,6-Hexahidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol**



XXVIII

Pulbere cristalină de culoare albă sau alb-crem cu p.t. 145,4-147,2°C, insolubilă în apă, solubilă în alcool 1:15, în cloroform 1:12, iar în eter 1:33.

Sub formă de clorhidrat este o pulbere albă cu tentă crem, solubilă în apă 1:42, în alcool 1:16, în cloroform 1:8.

O soluție apoasă 1 % are pH 4-6.

Conservare: ferit de lumină.

Se folosește și sub formă de lactat; soluțiile apoase se pot steriliza prin autoclavare și au pH 4-5.

Analgezic opioid cu acțiune și utilizări similare morfinei folosit în durerile moderate și severe, administrându-se pe cale orală în doze de 25-100 mg la 3-4 ore.

Tartratul de pentazocină se poate administra sub formă de soluție injectabilă, subcutanat și intravenos în doze corespunzând la 30-60 mg pentazocina bază la 3-4 ore, fără însă a depăși doza zilnică de 360 mg.

Produse farmaceutice:

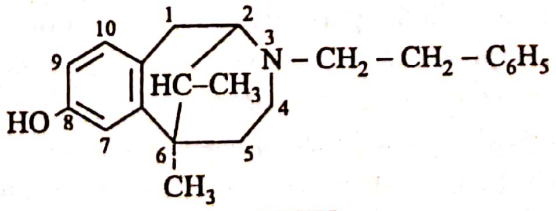
Fortagesic (Sterling Research, Anglia), tablete conținând 15 mg pentazocine (sub formă de clorhidrat) și paracetamol 500 mg;

Fortral, fiole, 30 mg/ml, cpr. 50 mg (KRKA, Slovenia);

Fortral (Sterling Research, Anglia), capsule conținând 50 mg pentazocin HCl; soluție injectabilă conținând 30 mg pentazocin (sub formă de lactat)/ml și supozitoare cu 50 mg pentazocin (lactat).

10.6.2. Phenazocine (DCI) (XXIX)

▶ **1,2,3,4,5,6-Hexahidro-6,11-dimetil-3-(2-fenetil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol**



XXIX

Analgezic utilizat pe cale orală în doze de 20 mg/zi repartizate în 4-6 prize sau în doză unică.

Sub formă de bromhidrat se folosește și parenteral.

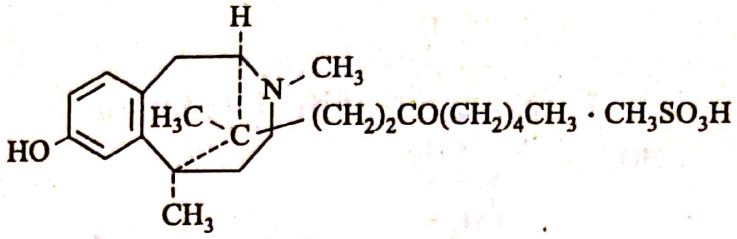
Produse farmaceutice:

Narphen (Smith and Nephew Pharmaceuticals, Anglia), tablete conținând 5 mg phenazocină bromhidrat.

Scanned with OKEN Scanner

10.6.3. Tonazocine mesylate (DCI) (XXX)

▶ **(±)-1-[(2R,6S,11S)-1,2,3,4,5,6-Hexahidro-8-hidroxi-3,6,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocin-11-il)-3-octanon metanosulfonat**



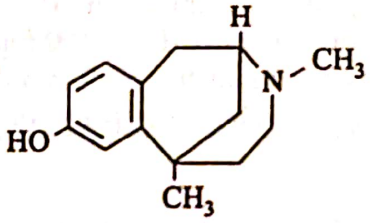
XXX

Analgezic opioid agonist/antagonist, introdus de curând în terapeutică.

Studii efectuate în calmarea durerilor moderate şi severe postoperatorii au stabilit că analgezia produsă de administrarea a 3,2 mg tonazacin mesilat este echivalentă celei obținute prin administrarea a 10 mg sulfat de morfină.

10.6.4. Eptazocine (DCI) (XXXI)

▶ **2,3,4,5,6,7-Hexahidro-1,4-dimetil-1,6-metano-1H-4-benzazocin-10-ol**



XXXI

Analgezic opioid cu structură apropiată pentazocinei introdus de curând în terapeutică.

Produse farmaceutice:

Sedapin

10.7. FENILPIPERIDINE ŞI ANILINOPIPERIDINE

Eliminarea nucleului B din structura benzomorfanului conduce la formarea fenilpiperidinelor, compuşi mult mai flexibili din punct de vedere structural.

Petidina, medicamentul reprezentativ al acestei clase, a fost descoperită întâmplător în anul 1938 în urma cercetării unor compuşi cu activitate antispastică. În timpul testărilor pe şoarece s-a constatat că petidina produce reacția Straub a cozii, în care animalul îşi aduce coada într-o poziție de erecție, efect caracteristic narcoticelor la şoarece. Cercetări ulterioare au dovedit că petidina prezintă 1/5 din activitatea analgezică a morfinei fiind în acelaşi timp antispastic. Mai târziu s-a demonstrat că afinitatea petidinei pentru receptorii opioizi este de numai 0,2% din cea a morfinei dar realizează concentrații în creier de 600 ori mai mari.

Au fost efectuate modificări chimice în structura petidinei în vederea obținerii de noi derivați cu însuşiri analgezice.

Introducerea unei grupări hidroxil în poziția meta a radicalului fenil, adică în aceeaşi poziție relativă ca în morfină, conduce la creşterea activității cu 50 % față de petidină.

Scanned with OKEN Scanner

Înlocuirea radicalului metil de la atomul de azot cu alți radicali, cum ar fi fenetil, are ca rezultat creşterea activității analgezice, ca şi în cazul alcaloizilor opioizi. Dacă radicalul metil se înlocuieşte cu radicalul 3-ciano-3,3-difenilpropil se obține medicamentul diphenoxylate (lomotil), care din punct de vedere structural este un hibrid al fenilpiperidinei cu metadona. Deşi în doze mari acest medicament poate produce efecte asemănătoare morfinei, activitatea sa cea mai pronunțată este de inhibare a motilității gastro-intestinale, fiind astfel un agent antidiareic eficace.

Loperamida, un analog în care gruparea 4-carbetoxi este înlocuită cu gruparea hidroxil, este un antidiaretic de aproximativ două ori mai activ decât diphenoxylate. Loperamida penetrează greu bariera hemato-encefalică şi ca atare manifestă efecte minime asupra SNC.

Au fost efectuate unele modificări chimice la nivelul grupării ester din poziția 4 obținându-se analogi activi ai petidinei.

Legarea radicalului fenil de nucleul piperidinic prin intermediul unui atom de azot conduce la obținerea 4-anilinopiperidinelor, care sunt cele mai puternice analgezice de sinteză. Prototipul acestei clase de substanțe este fentanil, de 500-1000 ori mai activ decât petidina şi de 50-100 ori mai activ decât morfina. Absorbția sa rapidă şi durata scurtă de acțiune îl face util în anesteziologie.

În 1991 au fost obținute forme farmaceutice transdermice având ca principiu activ fentanil, utilizate în tratamentul durerilor cronice [1].

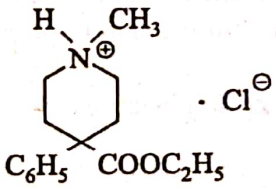
Introducerea unui substituent conținând oxigen, la atomul C_4 creşte semnificativ activitatea analgezică. Astfel, sufentanil este de aproximativ 13 ori mai activ decât fentanil şi de 8000 ori mai activ decât petidina.

În structura chimică a medicamentelor sufentanil şi alfentanil, radicalul fenil din catena ce se leagă de atomul de azot piperidinic este înlocuit cu un radical tiofenic respectiv tetrazolic substituit. Cei doi derivați au o absorbție rapidă şi o durată de acțiune mai scurtă făcându-i utili în anestezia din intervențiile chirurgicale de scurtă durată.

10.7.1. Fenilpiperidine

10.7.1.1. Pethidine (DCI) (FRX) (XXXII)

▶ **N-Metil-4-fenil-4-carbetoxipiperidina clorhidrat**



XXXII

Pulbere microcristalină cu p.t. 186-189°C, solubilă în apă, acetonă, acetat de etil, greu solubilă în alcool, izopropanol, insolubilă în benzen, eter.

Soluțiile apoase pot fi sterilizate prin fierbere fără descompunere.

Analgezic utilizat în special în durerile de natură spastică, în medicația preoperatorie, adjuvant în anestezie, pe cale orală în doze de 50-150 mg la 4 ore, intramuscular sau subcutanat, în doze de 25-100 mg sau intravenos în doze de 25-50 mg.

Produse farmaceutice:

Dolantin;

Meperidina;

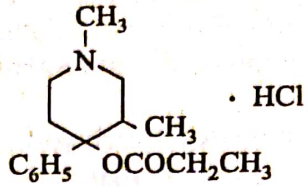
Mialgin, fiole, 10 mg/2 ml (Sicomed, România);

Pamergan P 100 (Martindale Pharmaceuticals, Anglia), soluție injectabilă conținând petidină clorhidrat 50 mg, prometazin clorhidrat 25 mg/ml.

Scanned with OKEN Scanner

10.7.1.2. Alphaprodine (DCI) (XXXIII)

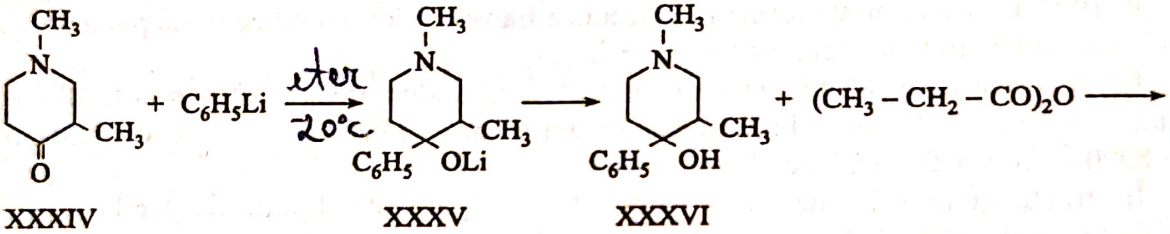
▶ **(±)1,3-Dimetil-4-fenil-4-piperidinol-propanoat clorhidrat**



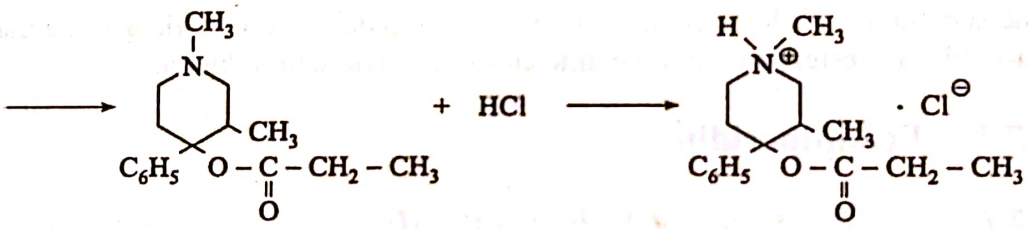
XXXIII

A fost introdus în terapeutică sub numele de nisentil în SUA în 1949.

Sinteză: prin reacționarea 1,3-dimetil-4-piperidinonei (XXXIV) cu fenil-litiu în mediu de eter la temperatura de -20°C se obține 1,3-dimetil-4-fenil-4-oxilitium piperidina (XXXV) care se hidrolizează apoi la piperidinolul (XXXVI); la tratarea acestuia cu anhidrida propionică rezultă 1,3-dimetil-4-propionoxi-4-fenilpiperidina (XXXVII) care se transformă apoi în clorhidratul (XXXIII):



XXXIV XXXV XXXVI



XXXVII XXXIII

Pulbere cristalină albă cu slab miros specific, cu p.t. 188-190°C, solubilă în apă 1:2, în alcool 1:7, în acetonă 1:47, în cloroform 1:3. Soluțiile injectabile au un pH 4-6.

Analgezic apropiat ca structură chimică şi acțiune petidinei, însă cu o durată de acțiune mai scurtă şi mult mai rapidă.

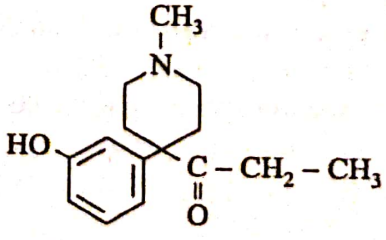
Se utilizează în special ca analgezic în obstetrică, în doze uzuale de 20-40 mg subcutanat.

Produse farmaceutice:

Nisentil (Roche, Canada, SUA).

10.7.1.3. Ketobemidone (DCI) (XXXVIII)

▶ **1-[4-(3-Hidroxifenil)-1-metil-4-piperidil-1-propanona**



XXXVIII

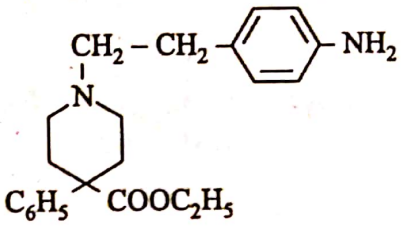
Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 201-202°C, solubilă în apă, soluțiile apoase putând fi supuse sterilizării prin fierbere.

Analgezic opioid cu acţiune asemănătoare morfinei, utilizat pe cale orală, parenteral sau rectal în asociere cu antispastice, în doze de 5-10 mg.

Deoarece ketobemidone are o biodisponibilitate scăzută, în 1992 au fost iniţiate studii privind obţinerea de prodrug-uri ale acesteia, pentru a putea fi administrate bucal sau sublingual. În acest scop au fost sintetizaţi esteri la nivelul grupării -OH fenolice din structura ketobemidonei cu unii acizi organici care sub acţiunea esterazelor din salivă hidrolizează. Cel mai activ s-a dovedit a fi etilcarbonatesterul care condiţionat în forme farmaceutice pentru administrarea sublinguală asigură o biodisponibilitate superioară ketobemidonei [19, 21-22].

10.7.1.4. Anileridine (DCI) (XXXIX)

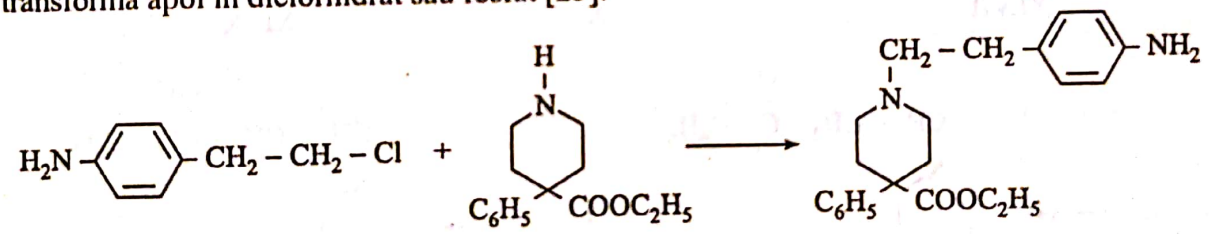
▶ **Esterul etilic al acidului 1-|2-(4-aminofenil)etil|-4-fenil-4-piperidin carboxilic**



XXXIX

Introdus în terapeutică în 1958 în SUA sub numele de leritine hydrochloride.

Sinteză: prin reacţionarea β-(p-aminofenil)-etilclorurii (XL) cu 4-fenil-4-carboetoxipiperidina (XLI) în mediu de etanol anhidru în prezenţa bicarbonatului de sodiu se obţine N-|β-(p-aminofenil)-etil|-4-fenil-4-carboetoxipiperidina (XXXIX); aceasta se poate transforma apoi în diclorhidrat sau fosfat [25]:



XL XLI XXXIX

Diclorhidratul este o pulbere albă cristalină, cu p.t. 280-287°C, solubilă în apă 1:5, în alcool 1:80, insolubilă în cloroform şi eter.

O soluţie apoasă 5 % are un pH 2,5-3,0.

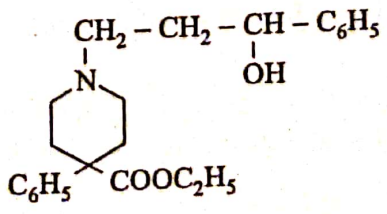
Este un analgezic cu structură chimică şi acţiune asemănătoare petidinei administrându-se per os în doze de 25-50 mg la 6 ore, subcutanat sau intramuscular, fără a se depăşi doza zilnică de 200 mg.

Produse farmaceutice:

Leritine (Frosst, Canada).

10.7.1.5. Phenoperidine (DCI) (XLII)

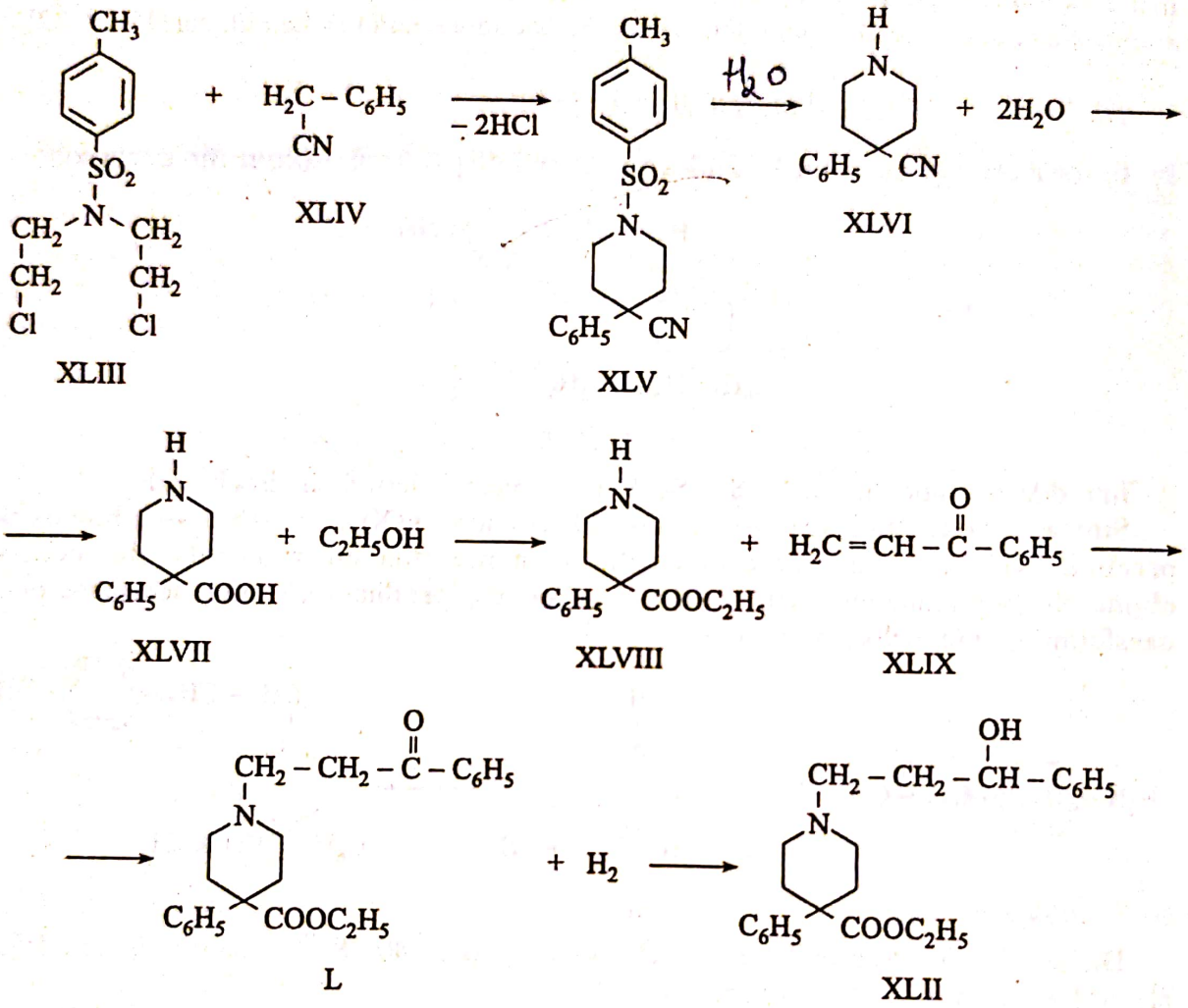
▶ **Esterul etilic al acidului 1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-4-fenil-4-piperidincarboxilic**



XLII

Scanned with OKEN Scanner

Sinteză: prin reacționarea bis-cloretil-toluensulfonilamidei (XLIII) cu fenilacetonitrilul (XLIV) rezultă compusul (XLV) care, prin hidroliză se transformă în 4-cian-4-fenil-piperidina (XLVI), apoi în acidul (XLVII), care se esterifică la 4-carbetoxi-4-fenil-piperidina (XLVIII). Prin condensarea (XLVIII) cu benzoiletilena (XLIX) se formează β-(4-carbetoxi-4-fenilpiperidino)-propiofenona (L), care se reduce apoi la phenoperidina (XLII):



Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 200-202°C, solubilă în apă.

Phenoperidina este un analgezic opioid cu structură și mecanism de acțiune similar petidinei.

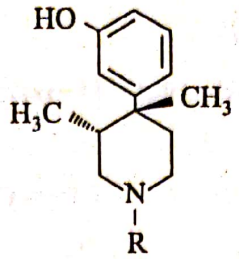
Se utilizează ca analgezic în intervențiile chirurgicale, tranchilizant major sau neuroleptic în neuroleptanalgezie.

În organism, la nivelul hepatic, se metabolizează la petidină și norpetidină, care se elimină prin urină.

Produse farmaceutice:

Operidine (Janssen, Anglia), soluție injectabilă conținând clorhidrat de phenoperidină 1 mg/ml.

De curând au fost sintetizați derivați ai fenilpiperidinei de forma (LI) unii dintre aceștia, în funcție de natura radicalului R manifestă activitate agonist/antagonistă față de receptorii μ și k [65]:

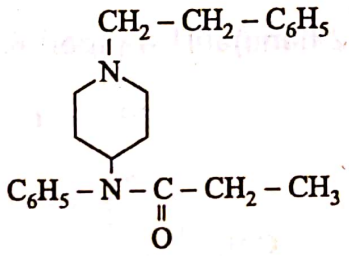


LI

10.7.2. Anilinopiperidine

10.7.2.1. Fentanyl (DCI) (LII)

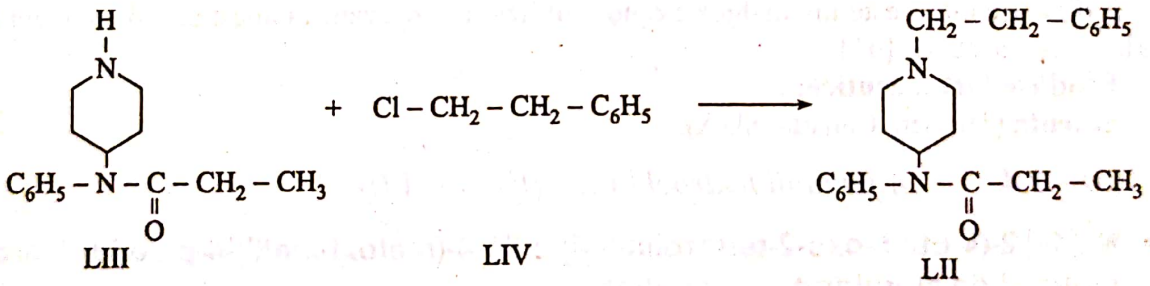
▶ **N-Fenil-N-[1-(2-feniletil)-4-piperidinil]propanamida**



LII

Introdus în terapeutică în Japonia în 1972 sub numele de fetalest iar în 1973 în Franța sub numele de fentanyl Le Brun.

Se obține prin reacționarea N-(4-piperidil)propionanilidei (LIII) cu feniletil-clorura (LIV) în prezența carbonatului de sodiu [25]:



LIII LIV LII

Se utilizează sub forma de citrat, care este o pulbere cristalină albă, cu p.t. 149-150°C, solubil în apă 1:40, în alcool, 1:40. Soluția injectabilă are pH 4,0-7,5.

Acțiunea anlgezică este de 50 ori mai intensă decât a morfinei, se instalează rapid și este de scurtă durată.

Se utilizează ca analgezic, adjuvant în anestezia generală, administrându-se intravenos sau intramuscular.

Produse farmaceutice:

Fentanyl, fiole, 0,0785 mg/ml (Janssen, Belgia);

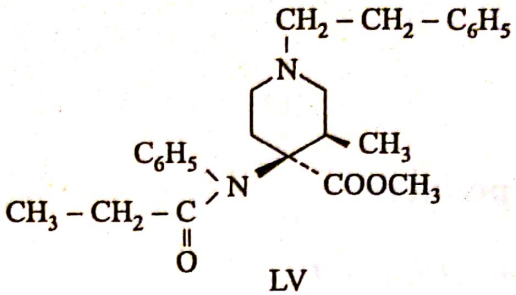
Sublimaze (Janssen, Anglia), soluție injectabilă conținând fentanyl 50 mg/ml;

Thalamonal (Janssen, Anglia), fiole a 2 ml conținând fentanyl 50 mg și droperidol 2,5 mg/ml.

Scanned with OKEN Scanner

10.7.2.2. Lofentanil (DCI) (LV)

▶ **Esterul metilic al acidului 3-metil-4-|(1-oxopropil)fenilamino|-1-(2-feniletil)-4-piperidin-carboxilic**

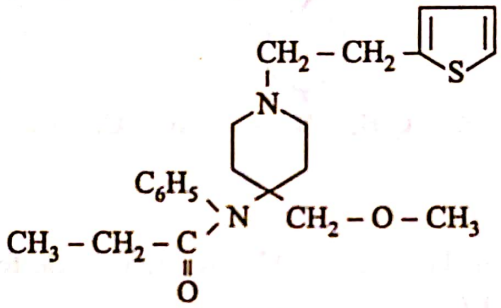


LV

Analgezic opioid, utilizat sub formă de oxalat cu acțiune care se instalează rapid și este de lungă durată.

10.7.2.3. Sufentanil (DCI) (LVI)

▶ **N-|4-Metoximetil)-1-|2-(2-tienil)etil|-4-piperidinil|-N-fenilpropanamida**



LVI

A fost sintetizat în 1976.

Pulbere cristalină cu p.t. 96,6°C.

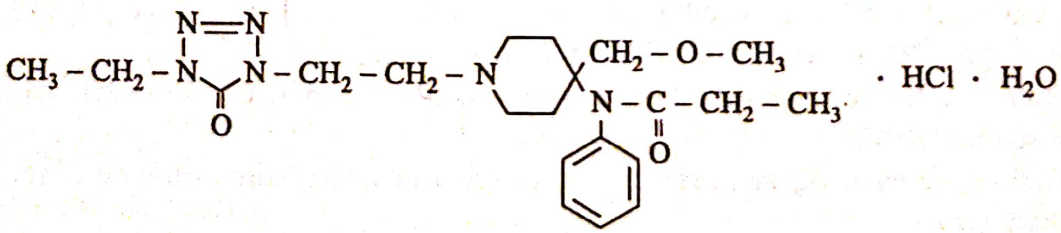
Sufentanil citrat este un analgezic opioid utilizat ca adjuvant în anestezie și ca agent de inducție a anesteziei [41].

Produse farmaceutice:

Sufenta (Janssen, Canada, SUA).

10.7.2.4. Alfentanil hydrochloride (DCI) (LVII)

▶ **N-|1-|2-(4-Etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)-etil|-4-(metoxi-metil)-4-piperidil|-propionanilida clorhidrat monohidrat**



LVII

Introdus în terapeutică în 1980.

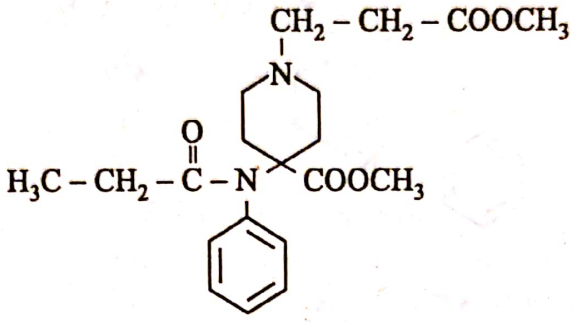
Este un analgezic opioid cu durată scurtă de acțiune asemănător fentanylului, acționând similar morfinei și petidinei.

Produse farmaceutice:

Rapifen, fiole, 0,5 mg/ml (Janssen, Belgia);

Rapifen (Janssen, Anglia), soluție injectabilă conținând alfentanil.HCl 500 µ/ml;
Alfenta (Janssen, SUA).

Dintre numeroşii derivați aparținând seriei anilinopiperidinei sintetizați în ultimii ani, se remarcă compusul GI 87084 B (metilesterul acidului 3-[4-metoxicarbonil-4-/(1-oxopropil)fenilamino/-piperidin/-propionic clorhidrat (LVIII):



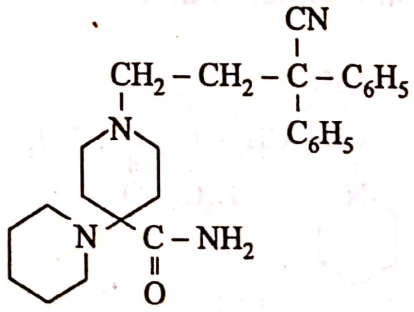
LVIII

Este un analgezic de scurtă durată de opt ori mai activ decât fentanil [24] aflat în experimentare clinică.

10.7.3. Piperidine divers substituite

10.7.3.1. Piritramide (DCI) (LIX)

▶ **1'-(3-Ciano-3,3-difenilpropil)-|1,4'-biperidin|-4'-carboxamida**



LIX

Pulbere cristalină din acetonă cu p.t. 149-150°C.

Analgezic opioid cu acțiune similară morfinei, cu durată de acțiune de aproximativ 6 ore la administrare intramusculară.

Se utilizează în durerile postoperatorii în doze de 15 mg intramuscular sau subcutanat.

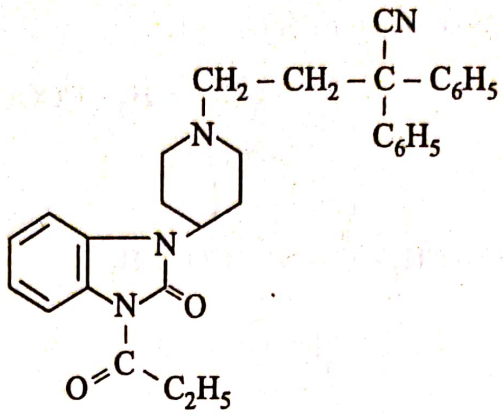
Produse farmaceutice:

Dipidolor (Janssen, Belgia, Germania);
Piridolan (Janssen, Norvegia).

Scanned with OKEN Scanner

10.7.3.2. Bezitramide (DCI) (LX)

▶ **1-|1-(3-Ciano-3,3-difenilpropil)-4-piperidil|-3-propionil-2-benzimidazolina**



LX

Pulbere cristalină albă cu p.t. 145-149°C; unele surse o descriu ca pulbere amorfă de culoare galben deschis cu p.t. 124,5-126°C. Solubilitatea în acetat de etil, acetonă, benzen şi cloroform este > 1g/100 ml; în apă şi acizi diluaţi este aproape insolubilă.

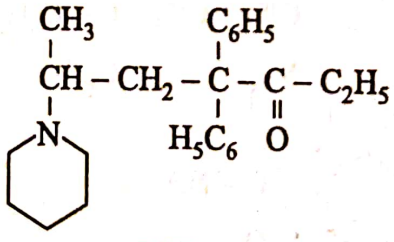
Analgezic opioid utilizat în doze de 5 mg în tratarea durerilor severe.

Produse farmaceutice:

Burgodin (Janssen, Belgia)

10.7.3.3. Dipipanone hydrochloride (DCI) (LXI)

▶ **dl|-4,4-Difenil-6-piperidinoheptan-3-ona**



LXI

Pulbere cristalină cu p.t. 123-126°C, după alte surse 126-127°C; este solubilă în apă 1:40, în alcool 1:1,5, în acetonă 1:6. O soluţie apoasă 2,5 % are pH 4-6, putându-se steriliza prin autoclavare.

Analgezic opioid cu însuşiri asemănătoare metadonei utilizat în durerile moderate sau severe, administrându-se per os în doze de 10 mg sau parenteral, subcutanat şi intravenos.

Produse farmaceutice:

Diconal (Calmic, Anglia), tabelete conţinând dipipanone clorhidrat 10 mg, cyclizine clorhidrat 30 mg;

Fenpidon;

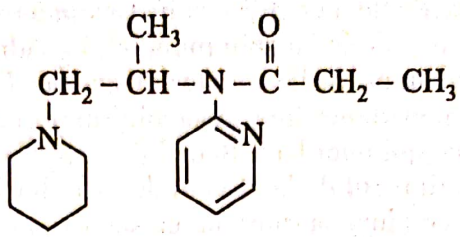
Pamedon;

Phenylpiperdone.

Scanned with OKEN Scanner

10.7.3.4. *Propiram (DCI) (LXII)*

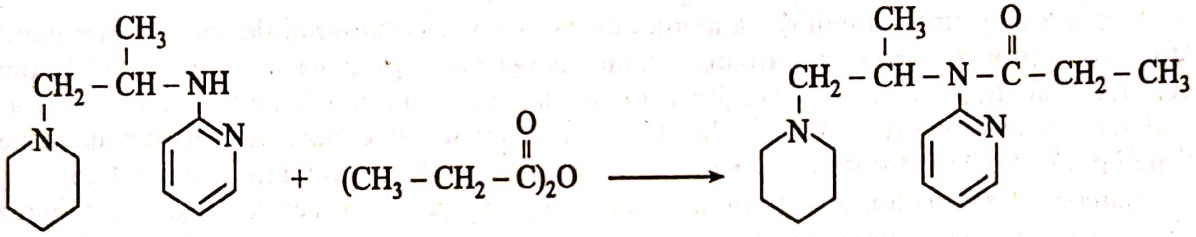
▶ **N-|1-Metil-2-(1-piperidinil)etil|-N-2-piridinilpropanamida**



LXII

Introdus în terapeutică în 1974 de către firma Bayer în Italia sub numele de algeril.

Sinteză: încălzirea la 120°C timp de 8 ore a 2-(1-piperidino-izopropil)-aminopiridinei (LXIII) cu anhidrida propionică conduce la formarea N-propionil-2-(1-piperidino-izopropil)aminopiridinei (LXII), care se tansformă apoi în fumarat [58]:



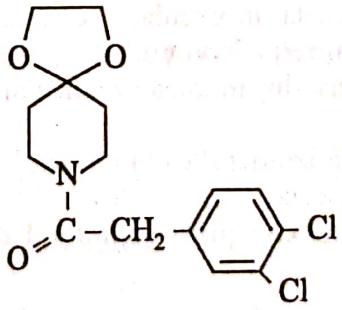
LXIII LXII

Agonist opioid parțial, cu însușiri analgezice, utilizat în doze de 75-100 mg per os sau 50 mg sub formă de supozitoare.

Produse farmaceutice:

Algeril (Bayrpharm, Italia)

Dintre derivații de 2-/(alchilamino)metil/piperidină sintetizați în ultimul timp se remarcă compusul GR 45809 (8-/(3,4-diclorofenil)acetil/-7-(1-pirolidinilmetil)-1,4-dioxa-8-azaspiro/4,5/decan (LXIV) [53]:



LXIV

GR 45809 este agonist selectiv al receptorilor k cu puternice însușiri analgezice [28, 30, 52].

10.8. DERIVAȚI AI HEPTAN-3-ONEI

Acești compuși pot fi considerați derivați cu ciclu deschis ai fenilpiperidinei. În timp ce deschiderea ciclului D piperidinic din structura morfinei duce la compuși inactivi, în cazul fenilpiperidinelor activitatea analgezică se păstrează.

Reprezentantul acestei clase este metadona, care asemănător petidinei a fost descoperită întâmplător, în timpul celui de-al doilea război mondial, în cadrul cercetărilor întreprinse în Germania, în vederea obținerii unor medicamente antispastice [35].

Derivații N-demetilați ai metadonei sunt metaboliți majori ai acesteia, care nu sunt stabili, ciclizându-se prin intermediul unor baze Schiff intramoleculare, devenind inactivi.

Înlocuirea celor doi radicali metil de la atomul de azot din structura metadonei cu radicali aciclici mai voluminoși, conduce la diminuarea sau dispariția însușirilor analgezice. În schimb introducerea unor radicali ciclici, așa cum sunt pirolidina, piperidina sau morfolina, păstrează însușirile analgezice.

Lanțul de doi atomi de carbon dintre atomul de carbon cuatenar și atomul de azot este lungimea optimă pentru activitate iar natura substituenților de la nivelul lanțului alchil influențează activitatea.

Îndepărtarea radicalului metil de pe catena alchilică de bază, conduce la normetadonă, fără activitate optică și cu acțiune analgezică diminuată.

Deplasarea grupării metil de la atomul de carbon vecin atomului de azot, la următorul atom de carbon conduce la formarea izometadonei care prezintă aproximativ 65% din activitatea analgezică a metadonei. Pentru izometadonă isomerul (-) sau S este de 40 de ori mai activ decât izomerul (+) sau R. Modularea moleculară sugerează că izometadona poate fi mai puțin flexibilă decât metadona datorită apropierii radicalului metil de ciclul fenil.

Catena laterală cetonică este de asemenea importantă pentru activitate și îndepărtarea oxigenului prin înlocuirea lui cu hidrogen sau modificarea lungimii catenei conduce la diminuarea sau pierderea activității analgezice. Reducerea grupării cetonice, la cei doi alcooli posibili, α și β metadol, diminuă mult activitatea [13]. Prin acetilarea grupării alcool activitatea analgezică reapare [37].

Cei doi radicali fenil din structura metadonei sunt necesari activității analgezice, îndepărtarea unuia dintre ei conducând la diminuarea însușirilor farmacologice. Se pare că cel de-al doilea radical fenil contribuie la fixarea metadonei pe receptor.

Prin înlocuirea lanțului alchilcetonic din structura izometadonei cu o grupare propioniloxi se obține medicamentul propoxifen, cu activitate analgezică moderată.

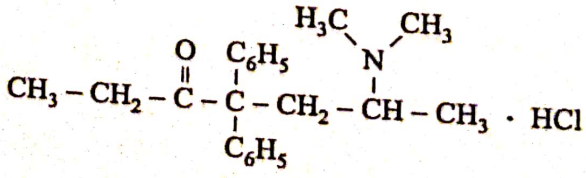
Înlocuirea uneia din grupările fenil cu un radical benzil conduce la formarea unui al doilea centru asimetric în această moleculă. Activitatea analgezică se datorează în principal unuia din cei patru izomeri - izomerul α(+) - care prezintă configurația 2S, 3R; acest izomer este principiul activ din medicamentul darvon utilizat în tratarea durerilor slabe până la moderate.

Este interesant de remarcat că izomerul α(+) nu prezintă activitate antitusivă în timp de izomerul α(-) este un antitusiv eficace.

Alte modificări chimice la nivelul grupărilor fenil conduc la diminuarea însușirilor analgezice.

10.8.1. Methadone hydrochloride (DCI) (FRX) (LXIV)

▶ **6-Dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona clorhidrat**



LXIV

Pulbere cristalină de culoare albă, solubilă în apă, insolubilă în eter şi glicerină.

O soluţie apoasă 1 % are pH 4,5-6,5 şi se poate steriliza prin autoclavare.

Clorhidratul de metadonă este analgezic cu acţiune similară morfinei însă efectul sedativ este mai slab. Efectul analgezic apare la 15 minute după administrare subcutanat şi la 45 minute după administrare per os, efectul fiind de 4 ore.

Se administrează oral 5-15 mg o dată.

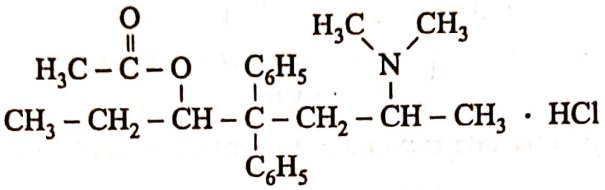
Produse farmaceutice:

Sintalgon, compr. , 2,5 mg (Sicomed, Romania);

Dolophine (Lilly, SUA).

10.8.2. Levomethadyl acetate (DCI) (LXV)

▶ **(-)-6-(Dimetilamino)-4,4-difenil-3-heptanol-acetat clorhidrat**



LXV

Analgezic opioid cu durată lungă de acţiune care se administrează pe cale orală.

Se prepară prin reducerea (+) -metadonei urmată de acetilare.

Pulbere cristalină albă, solubilă în apă, însă cu unele dificultăţi.

Dintre cei patru izomeri posibili, numai 3S, 6S- izomerul prezintă însuşiri analgezice de lungă durată. S-a stabilit că prin metabolizare acesta suferă o N-demetilare rezultând (-)-α-acetilnormetadol care este mult mai activ de cât compusul de bază şi prezintă un timp de înjumătăţire lung, această însuşire este ulterior accentuată de formarea celui de-al doilea metabolit 1-α-dinoracetilmetadol.

Se administrează per os de trei ori pe săptămână în doze de 70 mg.

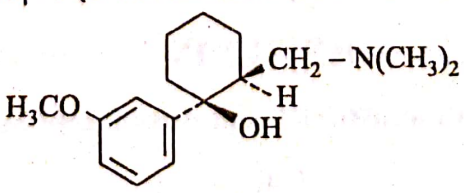
Produse farmaceutice:

Levacetylmethadol.

10.9. DERIVAŢI DE CICLOHEXANOL

10.9.1. Tramadol (DCI) (LXVI)

▶ **2|(Dimetilamino)metil|-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol**



LXVI

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 180-181°C, solubilă în apă.

Analgezic opioid uitilizat în dureri moderate şi severe, pe cale orală în doze de 50 mg, parenteral (intramuscular, subcutanat, intravenos) 50-100 mg, rectal 100 mg, doza zilnică nedepăşind 400 mg.

Scanned with OKEN Scanner

Produse farmaceutice:

Crispin (Japonia);

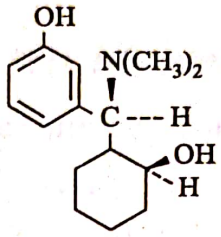
*__Mabron__, fiole, 50 mg/ml; caps., 50 mg (Medochemie Limassol, Cipru);

*__Tramal__, fiole, 50 mg/ml;100 mg/ml; supoz., 100 mg; caps., 50 mg; sol. inj., 100 mg/ml (Zorka-Sabak,Yugoslavia);

Tramal (Grünenthal, Germania).

10.9.2. Ciramadol (DCI) (LXVII)

▶ **(-)-cis-2-(α-Dimetilamino-m-hidroxi-benzil)-ciclohexanol**



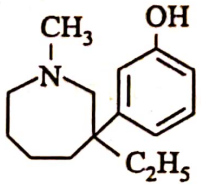
LXVII

Analgezic opioid cu activitate mixtă agonist-antagonist, utilizat pe cale orală în dureri mari postoperatorii.

10.10. DERIVAȚI DE AZEPINĂ

10.10.1. Meptazinol (DCI) (LXVIII)

▶ **1-Metil-3-etil-3-(m-hidroxifenil)hexahidro-1H-azepina**



LXVIII

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 127,5-133°C.

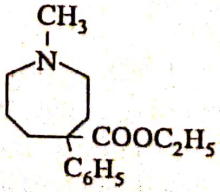
Analgezic opioid utilizat în tratarea durerilor moderate şi severe, intramuscular, în doze de 70-100 mg la 2-4 ore.

Produse farmaceutice:

Meptid (Wyeth, Anglia), tablete conținând meptazinol 200 mg; soluție injectabilă meptazinol 100 mg (sub formă de clorhidrat)/ml.

10.10.2. Ethoheptazine (DCI) (LXIX)

▶ **Etilesterul acidului hexahidro-1-metil-4-fenilazepin-4-carboxilic.**



LXIX

Scanned with OKEN Scanner

Analgezic cu structură asemănătoare petidinei, utilizat în durerile uşoare şi medii în asociere cu alte medicamente cum ar fi aspirina şi meprobamatul. Dozele uzuale sunt 150 mg de 3-4 ori/zi.

Produse farmaceutice:

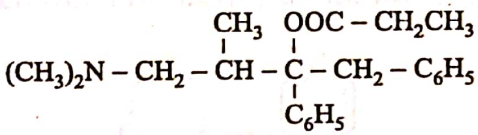
Panalgin;

Zactane.

10.11. STRUCTURI DIVERSE

10.11.1. Dextropropoxyphene (DCI) (LXX)

▶ **(+)-1,2-Difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutan**



LXX

Sub formă de clorhidrat este o pulbere albă cristalină cu p.t. 163-168°C, solubilă în apă 1:0,3, alcool 1:1,5, cloroform 1:0,6, solubilă în acetonă, practic insolubilă în eter.

Se conservă ferit de lumină.

Dextropropoxyphene napsylate

Este naftalen-2-sulfonat de dextropropoxyfen monohidrat, sub formă de pulbere albă, insolubilă în apă, solubilă în alcool 1:15, cloroform 1:10, solubilă în acetonă şi metanol.

Se conservă ferit de lumină.

Dextropropoxyphene prezintă însuşiri analgezice asemănătoare metadonei, administrându-se per os pentru a diminua durerile uşoare şi moderate. Are şi acţiune antitusivă.

Se poate utiliza în asociere cu alte analgezice, antiinflamatoare şi antipiretice aşa cum sunt aspirina şi paracetamol.

Obişnuit, dextropropoxyphene se administrează în doze de 65 mg (clorhidrat) sau 100 mg (napsylat) de 3-4 ori/zi.

Produse farmaceutice:

Dextropropoxyphene, capsule;

Propoxyphene hydrochloride and Acetaminophen tablete conţinând dextropropoxyphene clorhidrat şi paracetamol;

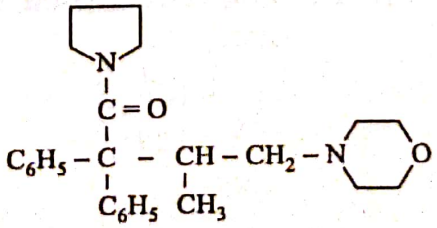
Cosalgesic (Cox, Anglia), o tabletă conţine dextropropoxyphene clorhidrat 32,5 mg şi paracetamol 325 mg;

Distalgesic (Dista, Anglia) - aceeaşi compoziţie;

Paxalgesic (Steinhard, Anglia) - aceeaşi compoziţie.

10.11.2. Dextromoramide (DCI) (LXXI)

▶ **1-|3-Metil-4-(4-morfolinil)-oxo-2,2-difenilbutil|pirolidina**



LXXI

Sub formă de tartrat este o pulbere cristalină cu p.t. 189-192°C, solubilă în apă 1:25. O soluție apoasă 1 % are pH 3-4, putând fi sterilizată prin autoclavare.

Analgezic utilizat în durerile severe per os, subcutanat, intramuscular sau rectal în doze de 5 mg până la 20 mg.

Produse farmaceutice:

Palfium (MCP Pharmaceutical, Anglia), soluție injectabilă conținând 5 mg și 10 mg dextromoramid tartrat/ml sau tablete cu aceeași concentrație pe comprimat; supozitoare conținând 10 mg dextromoramid tartrat.

10.11.3. Doxpicomine (DCI) (LXXII)

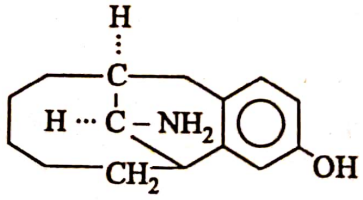
▶ **(-)-α-1,3-Dioxan-5-il-N,N-dimetil-3-piridil-metilamina**

LXXII

Analgezic opioid administrat intramuscular în doze de până la 400 mg.

10.11.4. Dezocine (DCI) (LXXIII)

▶ **(-)-13,β-Amino-5,6,7,8,9,10,11,α,12-octahidro-5,α-metil-5,11-metanobenzo-ciclodecan-3-ol**

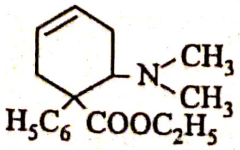


LXXIII

Analgezic cu proprietăți agoniste/antagoniste utilizat în dureri severe intramuscular, intravenos, subcutanat sau per os.

10.11.5. Tilidine (DCI) (LXXIV)

▶ **Etilesterul acidului 2-(dimetilamino)-1-fenil-3-ciclohexen-1-carboxilic**



LXXIV

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 159°C.

Analgezic utilizat în durerile moderate şi severe, administrându-se paranteral (intravenos, intramuscular, subcutanat) în doze de până la 400 mg/zi; pe cale orală 50 mg de 4 ori/zi sau sub formă de supozitoare în doze de 75 mg de 4 ori/zi [56].

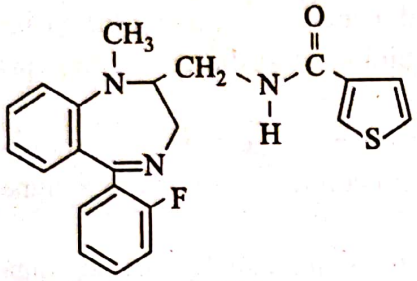
Produse farmaceutice:

Kitadol (Spania);

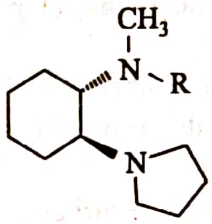
Tilibac (Kairon, Spania);

Valoron.

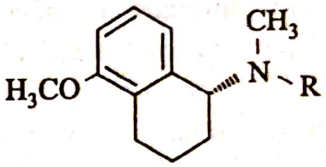
Au fost evidenţiate însuşiri analgezice la derivaţi cu structuri chimice foarte variate. Prezentăm câteva exemple de asemenea compuşi: tifluadom (LXXV), U-50488 (LXXVI), Du P 747 (LXXVII), GR 103543 (LXXVIII):



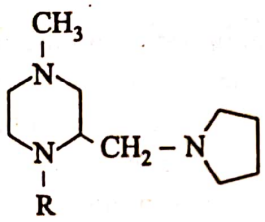
LXXV



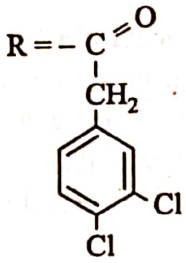
LXXVI



LXXVII



LXXVIII



Toţi aceşti derivaţi sunt antagonişti selectivi pentru receptorii k, prezentând puternice însuşiri analgezice [4, 9, 10, 27, 46-47].

Tifluadom (LXXV) a fost introdus deja în terapeutică iar ceilalţi trei derivaţi se află în diferite stadii de cercetare clinică.

10.12. ENDORFINE ŞI ENCEFALINE

Cercetările întreprinse în vederea descoperirii unor receptori morfinici au condus la izolarea din creier a două pentapeptide, denumite met-encefalina (LXXIX) şi respectiv leu-encefalina (LXXX)

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
(LXXIX)

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
(LXXX)

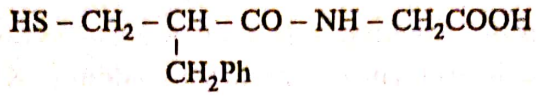
în funcţie de aminoacidul care le diferenţiază din punct de vedere structural.

Aceste opioide endogene interacţionează cu receptorii morfinici modulând perceperea durerii.

Prin sinteză au fost obţinuţi analogi structurali ai encefalinelor, stabilindu-se că acţiunea lor este determinată de existenţa grupărilor -OH şi -NH- din restul de tirozină şi porţiunea

Scanned with OKEN Scanner

lipofilică din restul de fenilalanină, care pot fi înlocuite şi de alte grupări cu caracter lipofil. În 1977 grupul de cercetători elveţieni condus de Roemer comunică sinteza compusului FK-33-824 prin modificarea chimică a met-encefalinei [48] care, în experimente de laborator, introdus în ventricolul cerebral este de 1000 ori mai activ decât morfina, la om însă compusul produce anafilaxie. Puţin mai târziu, în 1980, cercetători francezi [49] au sintetizat dipeptidul DL-3-mercapto-2-benzilpropanoglicina (LXXXI) care inhibă encefalinaza (enzima care hidrolizează legătura **Gly-Phe**) şi drept urmare, creşte nivelul enecefalinelor endogene:



LXXXI

O altă serie de polipeptide analgezice endogene sunt endorfinele, în structura lor găsindu-se întotdeauna secvenţa met-encefalină. După efectele biologice şi dimensiuni au fost diferenţiate patru endorfine [55]:

- α - endorfina, alcătuită din 16 resturi de aminoacizi, produce analgezie minimă tranzitorie, limitată la anumite regiuni ale corpului (gât, faţă) şi concomitent, exercită o acţiune tranchilizantă (de scurtă durată);
- β - endorfina, constituită din 31 resturi de aminoacizi, are acţiune analgezică de lungă durată (3-4 ore) asupra întregului organism, produce un sindrom cataleptic de durată şi hipotermie;
- γ - endorfina, formată din 17 grupuri de aminoacizi, nu are acţiune analgezică, generează o stare de agitaţie cu elemente de comportament agresiv şi hipertermie;
- δ - endorfina, are 27 secvenţe de aminoacizi, efectele nefiind cunoscute încă.

Dintre endorfinele enunţate cea mai importantă este β-endorfina, care, în experimentările efectuate pe şobolani, este de 2 ori mai activă decât morfina şi produce o analgezie de mai lungă durată.

Din hipofiză a fost extras heptadecapeptidul dinorfina, analgezic de 200 ori mai activ decât morfina.

Cunoaşterea structurii chimice a endorfinelor, a rolului lor în inducerea anlgeziei, ca şi a structurii şi funcţiei receptorilor opioizi a permis obţinerea unor peptide cu însuşiri analgezice deosebit de intense [20,42, 50]. Utilizarea ingineriei genetice, pe lângă metodele clasice ale chimiei de sinteză va permite obţinerea de noi medicamente analgezice, care vor fi lipsite de efectele secundare caracteristice analgezicelor opioide clasice.

Bibliografie

1. **Aldrich J.V.** - *American Journal of Pharmaceutical Education* 1993, 57, 153 - 161
2. **Awaya H., May E.L., Aceto M.D., Merz H., Rogers M.E., Harris L.S.** - *J. Med. Chem.*, 1984, 27, 536 - 539
3. **Barltrop J.A.** - *J. Chem. Soc.*, 1947, 399 - 401
4. **Birch P.J., Hayes A.G., Johnson M.R., Lea T.A., Murray P.J., Rogers H.** - *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1992, 2,10, 1275 - 1278
5. **Cochran T.G.** - *J. Med. Chem.*, 1974, 17, 987 - 989
6. **Cojocaru Zenaida şi colab.** - *Chimie farmaceutică*, curs anul IV partea I-a, Litografia IMF Iaşi, 1979
7. **Cutler F.A., Fisher J.F.** - *Brevet SUA 2 962 501*, 1960

Scanned with OKEN Scanner

8. **Dauben W.G.** - *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 1567 - 1572
9. **de Costa B.R., Bowen W.D., Hellewell S.B., George C., Rothman R.B., Reid A.A., Walker J.M., Jacobson A.E., Rice K.C.** - *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1996 - 2002
10. **de Costa B.R., Rice K.C., Bowen W.D., Thurkauf A., Rothman R.B., Band L., Jacobson A.E., Radesca L., Contreras P.C., Gray N.M., Daly I., Iyengar S., Finn D.T., Vazirani S., Walker J.M.** - *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 3100 - 3110
11. **Dobrescu D.** - *Farmacoterapie practică*, Editura Medicală Bucureşti, 1989
12. **Doerge F.R.** - *Wilson and Gisvold's textboock of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1982
13. **Eddy N.B., May E.L., Mosettig E.** - *J. Org. Chem.*, 1952, 17, 321 - 326
14. **Froimowitz M., Pick C.G., Pasternak G.W.** - *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 1521 - 1525
15. **Goodman and Gilman's** - *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Macmillan Publishing Co., INC, New York, 1980
16. **Görlitzer K., Schumann R.** - *Pharmazie* 1993, 48, 7, 525 - 527
17. **Görlitzer K., Schumann R.** - *Pharmazie* 1993, 48, 1, 30 - 33
18. **Görlitzer K., Schumann R.** - *Pharmazie* 1993, 48, 12, 893 - 896
19. **Hansen L.B. Christrup L.L., Bundgaard H.** - *International Journal of Pharmaceutics* 1992, 88, 237 - 242
20. **Hansen D.W., Stapelfeld A., Savage M.A., Reichamn M., Hammod D.L., Haaseth R.C., Mosberg H.I.** - *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 684 - 687
21. **Hansen L.B., Christup L.L., Bundgaard H.** - *International Journal of Pharmaceutics* 1992, 88, 229 - 235
22. **Hansen L.B., Jorgensen A., Rasmussen S.N., Christrup L.L., Bundgaard H.** - *International Journal of Pharmaceutics* 1992, 88, 243 - 250
23. **Hughes J., Smith T.W., Kosterilits H.W., Fothergill L.A., Morgan B.A., Morris H.R.** - *Nature* (London) 1975, 258, 577 - 579
24. **James M.K., Feldman P.L., Schuster S.V., Billota J.M., Brakeen M.F., Leighton H.J.** - *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1991, 259, 2, 712 - 718
25. **Janssen P.A.J., Gardocki J.F.** - *Brevet SUA 3 141 823*, 1962
26. **Junien J.L., Wettstein J.G.** - *Life Sciences* 1992, 51, 2009 - 2018
27. **Klein P., Nelson W.L.** - *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 4589 - 4594
28. **Lawson J.A. Toll L., Polgar W., Uyeno E.T., Loew G.H.** - *Eur. J. Med. Chem.*, 1991, 26, 775 - 785
29. **Lee J., Ziering A.** - *Brevet SUA 2 498 433*, 1950
30. **Loew G.H., Lawson J.A., Toll L., Polgar W., Uyeno E.T.** - *Eur. J. Med. Chem.*, 1991, 26, 763 - 773
31. **Lord J.A.H., Waterfield A.A., Hughes J., Kosterlitz H.W.** - *Nature* (London) 1977, 267, 495 - 499
32. **Martindale** - *The Extra Pharmacopoeia*, London, The Pharmaceutical Press, 1989
33. **Marton J., Szabo Z., Hosztafi S.** - *Liebigs Ann. Chem.*, 1993, 915 - 919
34. **Maskovski M.D.** - *Lekarstvennîe sredstva*, Editura Cartea Moldovenească, Kişinău, 1989
35. **May E.L.** - *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 3587 - 3594
36. **May E.L.** - *J. Med. Chem.*, 1974, 17, 1328-1330
37. **May E.L., Eddy N.B.** - *J. Org. Chem.*, 1952, 17, 1210 - 1215
38. **May E.L., Murphy J.G.** - *J. Org. Chem.*, 1955, 20, 1197 - 1201

Scanned with OKEN Scanner

39. **Mc Elroy A.B., Bays D.E., Scopes D.I.C., Hayes A.G., Sheehan M.J.** - *J. Chem. Soc.* Perkin Trans., 1990, 1563 - 1571
40. **Meuzelaar G.J., Woudenberg R.H., Sinnema A., Maat L.** - *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1993, 112, 573- 577
41. **Nimergeers C.J.E., Schellekens K.H.L., van Bever W.F.M., Janssen P.A.J.** - *Arzneim. Forsch.*, 1976, 26, 1551 - 1556
42. **Olson G.A., Olson R.D., Kastin A.J.** - *Peptides* 1992, 12, 1247 - 1287
43. **Parker K.A., Fpkas D.** - *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 9688 - 9689
44. **Portoghese P.S., Larson D.L., Sultana M., Takemori A.E.** - *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 4325 - 4329
45. **Portoghese P.S.** - *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 1927 - 1937
46. **Rajagopalan P., Scribner R.M., Ganti V.R., Johnson A.L., Wuonola M.A., Schmidt W.K., Tam S.W., Steinfels G.F., Cook L.** - *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 1992, 2, 7, 721 - 726
47. **Rajagopolan P., Scribner R.M., Penev P., Schmidt W.K., Tam S.W., Steinfels G.F., Cook L.** - *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1992, 2, 7, 715 - 720
48. **Roemer D., Byescher H., Hill R.** - *Nature* (London) 1977, 268 - 271
49. **Roques B., Fournie - Zaluski M., Soroca E.** - *Nature* (London) 1980, 286-288
50. **Schiller P.W., Nguyen Thi M.D., Weltrowska G., Wilkes B.C., Marsden B.J., Lemieux C., Chung N.N.** - *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* - 1992, 89, 11871 - 11875
51. **Schmidhammer H., Krassnig R.** - *Sci. Pharm.*, 1990, 58, 255 - 257
52. **Schmidhammer H., Schartz A., Mitterdorfer J.** - *Helvetica Chimica Acta* 1990, 73, 1784 - 1787
53. **Scopes D.I., Hayes N.F., Bays D.E., Belton D., Braoin J., Brown D.S., Judd D.B., McElroy A.B., Meerholz C.A., Naylor A., Hayes A.G., Sheehan M. J., Birch P.J., Thyers M.B.**- *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 490 - 501
54. **Simiti I., Schwartz I.** - *Structură chimică - Activitate biologică*, Ed. Dacia, Cluj, 1974
55. **Teodorescu Exarcu I., Badiu Gh.** - *Adenohipofiza*, în "Fiziologia şi patologia sistemului endocrin", Ed. Medicală, Bucureşti, 1989, 265 - 275
56. **Vollmer K.O., Poisson A.** - *Arzneim. Forsch.*, 1976, 26, 1827 - 1836
57. **Weiss H.** - *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 5891 - 5894
58. **Wollweber H., Hiltmann R., Hoffmeister F., Kroneberg H.G.** - *Brevet SUA 3 594 477*, 1971
59. **Woudenberg R.H., Meuzelaar G.J., Maat L.** - *Recl. Trav. Chim. Pays - Bas*, 1993, 112, 578 - 583
60. **Woudenberg R.H., Lie T.S., Maat L.** - *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1993, 112, 557 - 564
61. **Woudenberg R.H., Lie T.S., Maat L.** - *J. Org. Chem.*, 1993, 6139 - 6142
62. **Woudenberg R.H., Maat L.** - *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1993, 112, 113 - 122
63. **Wünsch B., Högner G., Bauschke G.** - *Arch. Pharm.* (Weinheim) 1993, 326, 101 - 113
64. **Wünsch B., Bauschke G.** - *Arch. Pharm.* (Weinheim) 1993, 326, 171 - 180
65. **Zimmerman D.M., Leander J.D., Cantrell B.E., Reel J.K., Snoddy J., Mendelsohn L.G., Johnson B.G., Mitch C.H.** - *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2833 - 2841
66. x x x - *Farmacopeea Română* ediția a X-a, Editura Medicală, Bucureşti, 1993

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11
MEDICAMENTE ANALGEZICE, ANTIPIRETICE, ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE (MAN)

MAN se utilizează în tratamentul tuturor afecţiunilor inflamatorii, majoritatea lor prezentând şi însuşiri analgezice şi antipiretice.

Această clasă de medicamente este larg utilizată în terapeutică, fiind în acelaşi timp şi cea mai veche. După datele OMS din 1985, se aprecia că în lume se foloseau frecvent 80 substanţe medicamentoase antiinflamatoare (SMAN), condiţionate în peste 1000 forme farmaceutice, conţinând SMAN ca atare sau în asociere cu alte substanţe medicamentoase.

MAN clasice dar şi cele moderne, se deosebesc între ele prin intensitatea însuşirilor antiinflamatoare, analgezice şi antipiretice iar caracteristica comună o constituie gastrotoxicitatea.

La nivelul cunoştinţelor actuale se apreciază că MAN sunt substanţe cu o înaltă reactivitate chimică, putând modifica activitatea unor enzime lizozomale, perturbând procesele oxidative din focarul inflamaţiei, inhibând kininogeneza, influenţând mecanismele imune şi perturbând biosinteza eicosanoizilor.

Pentru a înţelege mecanismele de acţiune ale MAN utilizate actualmente în terapeutică, a efectelor lor secundare ca şi direcţiile în care sunt îndreptate cercetările privind descoperirea de noi MAN, prezentăm în continuare unele aspecte privind implicarea lipidelor biologic active (LBA) în procesul inflamator.

Biogeneza LBA are ca punct de plecare acidul arahidonic (AA) care se găseşte sub formă de fosfolipide, de unde este pus în libertate sub acţiunea enzimei fosfolipaza A_2, prin activarea de către diverşi stimuli: hormoni, imunoglobuline, lectine, produse ale metabolismului microbian, traume fizice, trombina.

Metabolizarea AA are loc în continuare pe două căi principale:

A. Calea ciclooxigenazei: transformarea AA în endoperoxizii ciclici instabili (PGG_2 şi PGH_2) care pot fi metabolizaţi apoi în trei direcţii:

a. prostaglandine (PGD_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$);

b. tromboxani;

c. prostaciclina.

B. Calea lipoxigenazei: transformarea AA în acid 5-hidroxieicosatetraenic şi mai departe în leucotriene.

Prostaglandinele (PG) sunt substanţe biogene foarte active, cu rol regulator şi modulator ale funcţiilor diferitelor organe şi a unor sisteme ale organismului.

PG pot fi considerate ca "mediatori ai inflamaţiei" importanţi. S-a constatat că în focarul inflamaţiei acute şi exudatele inflamatorii, concentraţia PG grupului E creşte, de acţiunea lor fiind legată perturbarea microcirculaţiei, chemotaxismul, durerea, reacţiile febrile şi alte reacţii care însoţesc faza iniţială a procesului inflamator. În acelaşi timp, prin trecerea inflamaţiei din acută în cronică, în focar se constată scăderea PGE şi creşterea concentraţiei în $PGF_{2\alpha}$.

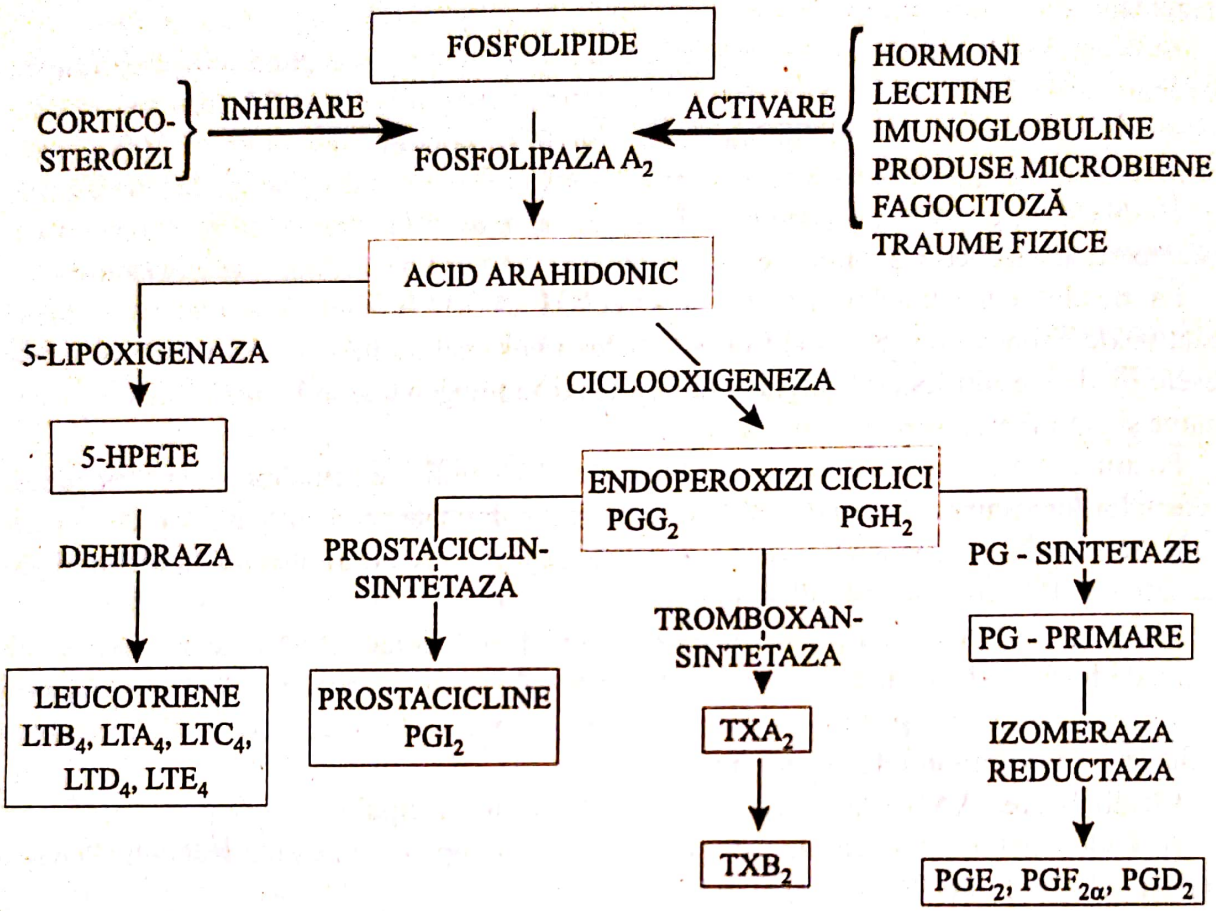
Un alt eicosanoid important obţinut din endoperoxizii ciclici este TxA_2 sub acţiunea Tx- sintetazei în trombocite: TxA_2 este o substanţă cu viaţă scurtă, timpul de înjumătăţire fiind de aproximativ 30 secunde. Are proprietatea de a produce vasoconstricţie, agregarea trombocitelor, formarea de trombi, edem, durere.

Tot din endoperoxizii ciclici, dar sub acţiunea prostaciclin-sintetazei, în endoteliul vaselor se formează prostaciclina (PGI_2), eicosanoid de asemenea cu viaţă scurtă, însă cu

Scanned with OKEN Scanner

proprietăți opuse TxA_2: dilată vasele și inhibă agregarea trombocitelor. Prostaciclina este un reglator important al vascularizării mucoasei tractului gastro-intestinal. S-a constatat că insuficienta formare a acestui eicosanoid conduce la perturbarea troficității țesuturilor, în care se numără și mucoasa stomacului.

FORMAREA LIPIDELOR BIOLOGIC ACTIVE



Tot din AA dar sub influența 5-lipoxigenazei, se formează epoxidul LTA_4, cu viață scurtă, care în continuare, sub acțiunea unor enzime, se transformă într-o serie de substanțe denumite leucotriene (LT).

LT și PG manifestă un spectru larg de acțiuni biologice, jucând un rol determinant în reglarea funcțiilor bronho-pulmonare, cardiovasculare, imune, etc. Ele participă în patogeneza unor afecțiuni, așa cum sunt astmul bronșic, boala ischemică, afecțiuni inflamatorii, etc.

După cum se poate constata din cele prezentate, influențarea metabolismului eicosanoizilor - PG, TxA_2, PGI_2 și LT, poate conduce la modificarea proceselor inflamatorii, în patogeneza cărora toate joacă un rol determinant.

După mecanismul de inhibare a complexului PG-sintetază, MAN se împart în trei grupe:

a) inhibare competitivă, lentă și reversibilă (indometacina, diclofenac);

b) inhibare lentă și ireversibilă (acid acetilsalicilic);

c) inhibare competitivă rapidă și reversibilă (ibuprofen, naproxen, fenilbutazona).

Diferențele în viteza de inhibare enzimatică sunt determinate de specificitatea interacțiunii diferitelor MAN cu centrii activi ai enzimei PG-sintetază și de structura conformațională a moleculelor acestora. Astfel, moleculele nu prea voluminoase ale ibuprofenului și naproxenului ating centrii activi ai enzimei relativ ușor, pe când indometacina și diclofenac sodiu, prin structura lor chimică mai complexă, trebuie să învingă bariera proteică a

Scanned with OKEN Scanner

enzimei, prin desfacerea lanțului peptidic al acesteia. Pe baza acestei afirmații se apreciază că inhibitorii eficienți ai PG-sintetazei, trebuie să prezinte un pronunțat caracter hidrofob și o grupare carboxil liberă.

SMAN acide inhibă complexul multienzimatic PG-sintetaza prin acilarea lui, în plus gruparea carboxil interacționează cu centrii activi ai enzimei. Activitatea inhibitoare asupra enzimei se intensifică prin introducerea de halogeni în structura lor chimică.

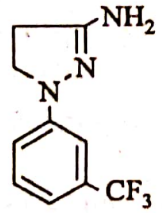
SMAN acide, pe lângă inhibarea biosintezei de PG inhibă și formarea prostaciclinei (PGI_2) care, așa cum s-a arătat este un reglator important al circulației la nivelul mucoasei gastro-intestinale. În felul acesta se explică însușirile gastro-toxice ale SMAN.

Pornind de la datele prezentate privind rolul eicosanoizilor în patogenia inflamației, a mecanismelor acțiunii antiinflamatoare a SMAN cunoscute, precum și a explicării efectelor secundare ale acestora, se pot desprinde câteva direcții în obținerea de noi SMAN.

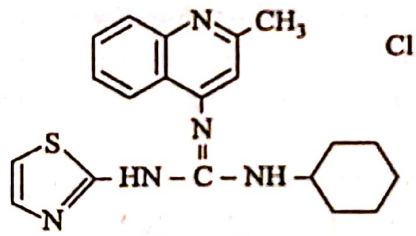
Una din preocupările ultimilor ani o constituie sinteza de derivați care să inhibe atât ciclooxigenaza cât și lipoxigenaza, pe calea metabolismului acidului arahidonic.

Prezentăm în continuare cîteva exemple de derivați, aparținând mai multor clase chimice, care inhibă activitatea celor două enzime ciclooxigenaza și 5-lipoxigenaza, manifestând pronunțate însușiri antiinflamatoare, în plus, unii dintre acești compuși (benoxoprofen, etofenamat, SKF 86002) fiind și foarte bune analgezice:

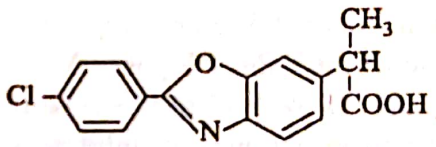
INHIBITORI AI CICLOOXIGENAZEI ȘI 5-LIPOXIGENAZEI



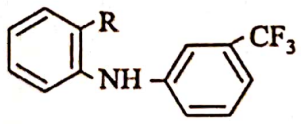
BW - 755C



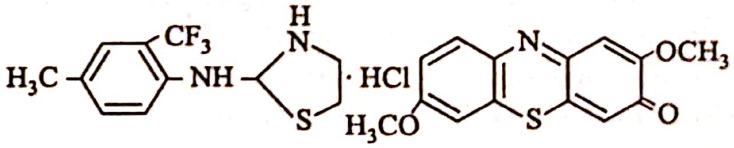
Timegadin



Benoxaprofen

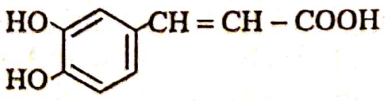


R = – COOH
Acid flufenamic

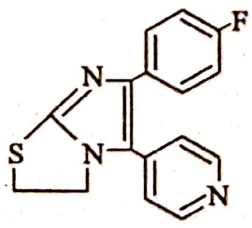


CBS 113A

R= – $COO(CH_2)_2O(CH_2)_2OH$
Etofenamat



Acid cafeic



SFK 86002

S-au efectuat studii privind capacitatea de inhibare a activității ciclooxigenazei și 5-lipoxigenazei, precum și a capacității de inhibare a formării de radicali liberi a acestor derivați, comparativ cu unele SMAN sunt mai activi față de ciclooxigenază, excepție făcând compusul CBS-113A la care predomină însușirile antilipoxigenazice.

Într-o lucrare recentă se comunică faptul că acţiunea compusului BW-755C asupra ciclooxigenazei este selectivă, inhibând sinteza PG în exudatele inflamatorii, dar nu şi la nivelul tractului gastro-intestinal. Acest fapt explică însuşirile ulcerogene ale derivatului BW-755C mult mai mici comparativ cu acidul acetilsalicilic şi indometacina.

O altă cale de inhibare a formării de PG o constituie inhibarea enzimei fosfolipaza A_2, care catalizează transformarea fosfolipidelor în acid arahidonic.

Se ştie că o intensă activitate antiinflamatoare manifestă corticoizii care au capacitatea de a induce în celule (îndeosebi în macrofage) a proteinei inhibitoare a fosfolipazei A_2, numită lipocortină (lipomodulină). Datorită totuşi pronunţatelor efecte secundare pe care le prezintă, corticoizii nu sunt considerate ca medicamentele antiinflamatoare cele mai potrivite. De aceea se fac încercări de găsire de inhibitori ai fosfolipazei A_2 cu structură nesteroidică, tocmai pentru a depăşi neajunsurile corticoizilor. Prin acest mecanism îşi exercită însuşirile antiinflamatoare chimioterapicul mepacrina dar şi unii derivaţi de sinteză obţinuţi de curând aparţinând alchileterilor [70, 193] sau unii produşi naturali [195] separaţi din organismele marine [138].

Altă direcţie în obţinerea de noi MAN o constituie studierea substanţelor care pot activa biosinteza de PG sau care pot inhiba inactivarea eicosanoizilor. Unele substanţe, aşa cum sunt paracetamolul, D-penicilamina, sărurile de aur etc. stimulează biosinteza de PG. Prin aceasta, stimulatorii biosintezei de PG, intensifică efectul antiinflamator prin utilizarea lor concomitentă cu antioxidanţii, substanţe ce inhibă superoxiddismutaza-enzimă cu rol foarte important în metabolismul endoperoxizilor. Dintre activitorii biosintezei de PG amintim diacetilrheina (derivat de antracen), fosfosal etc.

Creşterea nivelului PG poate fi realizată şi prin inhibarea căilor de inactivare a acestora. Astfel salazosulfapiridina (sulfasalazina) se utilizează pentru tratarea colitei ulcerative, prin acţiunea sa inhibitorie asupra enzimei 15-hidroxiprostglandindehidrogenaza care descompune PG.

O direcţie importantă în obţinerea de noi substanţe medicamentoase, utilizată de altfel în aproape toate clasele de medicamente, o constituie sinteza de analogi şi derivaţi ai unor compuşi cunoscuţi ca fiind bioactivi. Prin aceasta se urmăreşte:

- intensificarea însuşirilor farmacologice iniţiale;
- creşterea selectivităţii de acţiune;
- apariţia unor noi însuşiri farmacologice;
- scăderea toxicităţii;
- îmbunătăţirea unor parametrii fizico-chimici (solubilitatea în apă, corectarea pH-ului etc.);
- îmbunătăţirea unor parametrii privind biodisponibilitatea, farmacocinetica etc.

Aceste principii sunt valabile şi în cazul MAN, ca atare în continuare vom prezenta câteva exemple sugestive în acest sens.

Deşi acidul salicilic şi derivaţii acestuia constituie una din cele mai vechi clase de antiinflamatoare utilizate în terapeutică, se continuă totuşi studierea lor în vederea obţinerii de noi compuşi. Astfel firma Italfarmaco S.p.A.Milano, a lansat de curând un nou medicament, selezen, condiţionat sub formă de comprimate pentru administrarea orală şi supozitoare, având ca principiu activ salicilatul de imidazol.

Un alt derivat al acidului salicilic este acidul acetilsalicic (aspirina). Pe lângă modificările simple aduse în structura acestui compus în vederea diminuării caracterului acid, obţinându-se săruri cu unele metale (Ca, Mg, Al, Cu) sau aminoacizi, au fost sintetizaţi şi alţi derivaţi cu structură chimică mai complicată, dintre care amintim: fosfosal - cu structură chimică apro-

Scanned with OKEN Scanner

piată aspirinei dar mecanism al acțiunii antiinflamatoare diferit, fendosal - derivat indolic al acidului salicilic, diflunisal.

O altă sursă de obținere a noi SMAN o constituie sinteza de derivați bioreversibili de tip "prodrug" (promedicament). Pentru aceasta se folosesc substanțe cu proprietăți farmacologice cunoscute, care sunt supuse modulării structurii chimice, în special la nivelul unor funcțiuni chimice reactive: carboxil, carbonil, amină, alcool etc.

Activitatea biologică a acestor promedicamente se manifestă numai "in vivo" pe cale enzimatică sau neenzimatică.

În general sinteza promedicamentelor are ca scop înlăturarea unor proprietăți nedorite a substanțelor medicamentoase, aşa cum sunt: gustul amar, iritabilitatea, solubilitatea, absorbția sau stabilitatea redusă etc.

În cazul promedicamentelor care utilizează ca substanțe de bază SMAN se urmăreşte în special diminurea efectelor toxice la nivelul tractului gastro-intestinal şi prelungirea duratei de acțiune.

Dintre prodrug-urile indometacinei amintim: glucametacin, proglumetacin, acemetacin, tropesin, cinmetacin şi oxametacin, ale căror proprietăți sunt prezentate pe larg în lucrare.

Fenbufen este un antiinflamator şi analgezic puternic care îşi datorează acțiunea metabolitului său principal - acidul 4-bifenilacetic.

Nabumeton, prin metabolizare se transformă în acidul 6-metoxinaftalenacetic răspunzător de acțiunea antiinflamatoare.

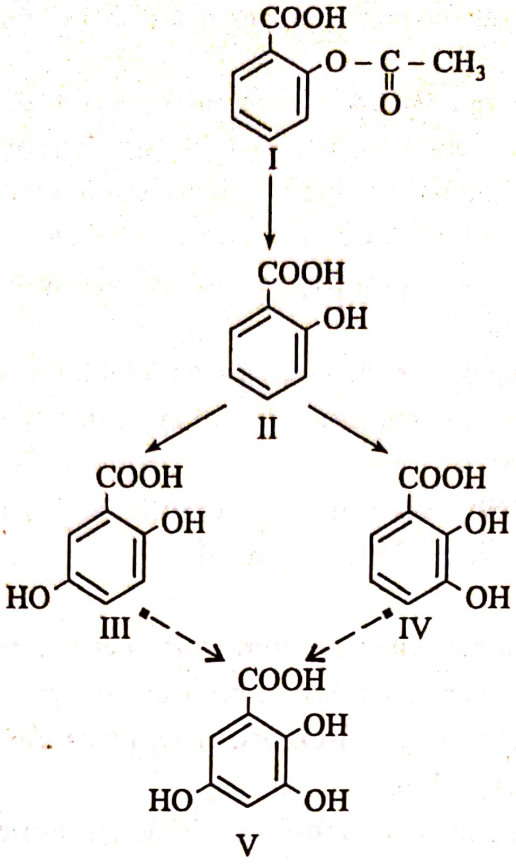
Au fost efectuate încercări de obținere a unor derivați care să conțină în structură moleculele a două antiinflamatoare cunoscute, diferite. Un asemenea exemplu este medicamentul benorylate - esterul acidului acetilsalicilic cu paracetamol.

11.1. DERIVAȚI AI ACIDULUI SALICILIC

Derivații acidului salicilic pot fi considerați printre primele medicamente utilizate în terapeutică ca analgezice. În 1827 Leroux izolează salicina iar în 1838 Piria prepară acidul salicilic. Cahours în 1844 obține acidul salicilic din uleiul de Wintergreen (salicilat de metil) iar Kolbe şi Lautermann în 1860 îl prepară prin sinteză din fenol. Salicilatul de sodiu este introdus în terapeutică de către Buss în 1875 iar în 1866 salicilatul de fenil, de către Nencki. Gerhardt în 1853 sintetizează acidul acetilsalicilic (aspirina) iar în 1899 Felix Hoffmann îi evidențiază însuşirile farmacologice. Dreser introduce acidul acetilsalicilic în terapeutică sub numele de aspirină (**a** de la acetil iar **spirin** de la **"acid spiric"**, vechea denumire a acidului salicilic).

Acțiunea antiinflamatoare a acidului acetilsalicilic şi în general a derivaților acidului salicilic este atribuită inhibării ciclooxigenazei. În plus acidul 2,3-dihidroxibenzoic (IV) şi acidul 2,5-dihidroxibenzoic (III) rezultați în urma metabolizării acidului acetilsalicilic (I) inhibă producția de peroxid de hidrogen stimulată de leucocitele polimorfonucleare şi PGE_2 contribuind astfel la acțiunea antiinflamatoare (77).

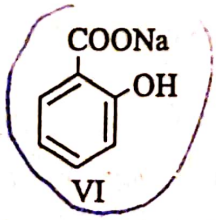
Scanned with OKEN Scanner



Cunoscuți și utilizați în terapeutică de peste un secol, derivații acidului salicilic continuă să fie studiați obținându-se noi compuși farmacologici activi: selezen (VII), diflunisal (XXII), fendosal (XXI), fosfosal (XII).

11.1.1. Salicilat de sodiu (VI) (FRX)

▶ **2-Hidroxibenzoat de sodiu**



Pulbere cristalină sau lamele mici albe, fără miros, cu gust dulceag sărat. Este solubilă în 1 p apă, 10 p alcool, 5 p glicerină, foarte greu solubilă în eter și cloroform.

pH-ul soluției apoase este 6-7 iar sterilizarea se realizează prin fierbere la 100°C timp de 30 minute.

Manifestă acțiune analgezică, antipiretică și antiinflamatoare.

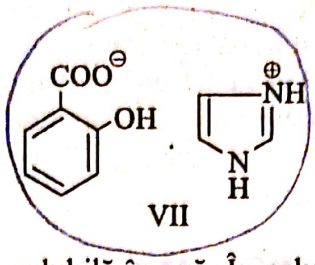
Acțiunea antiinflamatoare se datorește inhibării biosintezei prostaglandinei E_1.

Ca analgezic și antipiretic, la adulți se administrează per os în doze de 0,5-1 g; la copii dozele sunt calculate în funcție de an-vârstă.

În reumatismul acut, endocardita reumatoidă și miocardită, salicilatul de sodiu se administrează în primele zile în doze mari. Astfel, la adulți, 6-10 g iar apoi, după ameliorarea stării de sănătate, câte 4 g zi.

11.1.2. Salicilat de imidazol (VII)

▶ **2-Hidroxibenzoat de imidazol**



VII

Pulbere cristalină albă, foarte solubilă în apă. În soluție apoasă, salicilatul de imidazol ionizează în cele două componente.

Este unul dintre cele mai noi medicamente cu proprietăți antiinflamatoare, analgezice și antipiretice, introdus în terapeutică sub numele de Selezen (ITF 182) (Italfarmaco S.pA Milano), condiționat sub forma de comprimate și supozitoare.

Cercetările farmaco-toxicologice efectuate cu acest derivat au stabilit unele caracteristici interesante [52, 125, 144]:

- toxicitate acută scăzută în experimente efectuate pe diferite specii animale la administrare per os, subcutanat, intravenos;
- lipsa toxicității asupra parenchimului renal cu reducerea gravității afecțiunilor renale cronice;
- reducerea producției de TxA_2 - unul dintre cei mai puternici mediatori ai inflamației;
- administrat per os sau intravenos la șobolanii cu pleurezie indusă cu carageenan, manifestă activitate antiinflamatoare de lungă durată, reducând atât volumul exudatului pleural cât și numărul total de leucocite;
- eficacitatea terapeutică față de unele afecțiuni inflamatorii (osteroartroză etc.) este comparabilă cu a unor medicamente cunoscute (Ibuprofen), în plus, incidența efectelor secundare în special a celor gastro-intestinale fiind mai mică în cazul salicilatului de imidazol;
- activitatea terapeutică se datorează celor două componente: acidul salicilic și imidazol.

Salicilatul de imidazol prezintă o pronunțată activitate antiinflamatoare și o toxicitate gastrică scăzută, atât în tratamentul acut cât și în cel cronic.

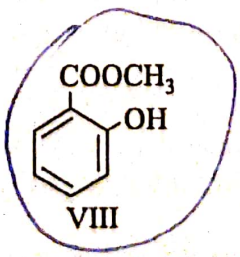
Se administrează pe cale orală în doze de 1 g de 1-2 ori pe zi, parenteral, în injecții intramusculare, sau local, sub formă de unguent 5 %.

Produse farmaceutice:

Selezen (Italfarmaco, Italia).

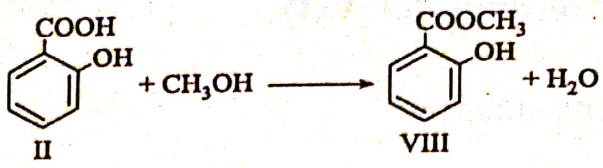
11.1.3. Salicilat de metil (VIII) (FRX)

▶ **2-Hidroxibenzoat de metil**



VIII

Se prepară prin esterificarea acidului salicilic (II) cu alcool metilic în prezența acidului sulfuric:



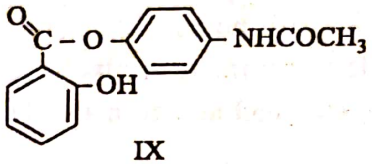
II VIII

Lichid incolor sau slab gălbui, cu miros caracteristic, aromatic persistent, gust dulceag arzător. Este miscibil în orice proporţii cu alcool, eter şi uleiuri grase, foarte greu solubil în apă.

Pentru proprietăţile antiinflamatoare şi analgezice se utilizează numai extern sub formă de linimente, soluţii hidroalcoolice sau unguente, în reumatismul articular acut, poliartrita cronică evolutivă, nevralgii sciatice, mialgii.

11.1.4. Acetaminosalol (DCI) (IX)

▶ **Salicilat de p-acetilaminofenol**



IX

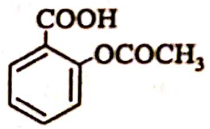
Pulbere cristalină cu p.t. 187°C, insolubilă în apă rece, mai solubilă în apă la cald, solubilă în alcool, eter, benzen.

Antiinflamator, antipiretic şi analgezic utilizat pe cale orală în boala reumatismală.

În organism molecula se absoarbe ca atare sau după hidroliză la nivel intestinal în acid salicilic şi N-acetil-p-amino-fenol [107].

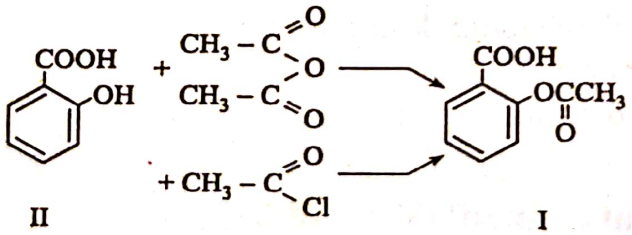
11.1.5. Acid acetilsalicilic (I) (FRX)

▶ **Acid 2-acetoxibenzoic**



I

Se prepară prin acetilarea acidului salicilic (II) cu anhidridă acetică sau clorură de acetil în prezenţa piridinei:



II I

Cristale aciculare, incolore, sau pudră cristalină albă, fără miros sau cu miros slab de acid acetic şi cu gust acru. Este solubil în 300 p apă, 5 p alcool, 20 p eter, 20 p cloroform. Se dizolvă în soluţii de hidroxizi şi carbonaţi alcalini şi amoniac.

Acidul acetilsalicilic se utilizează pe scară largă ca analgezic, antipiretic, antireumatic şi antiinflamator. Este un inhibitor relativ puternic al biosintezei de prostaglandine astfel explicându-se mecanismul acţiunii antiinflamatoare şi influenţa inhibitoare asupra agregării trombocitelor [17, 32].

Cercetări recente [80] privind mecanismul de acţiune al acidului acetilsalicilic au confirmat afirmaţia lui Dreser [56], că acest derivat funcţionează ca un prodrug al acidului salicilic: prin hidroliza acidului acetilsalicilic se formează acidul salicilic care inhibă sinteza PGE_2.

Scanned with OKEN Scanner

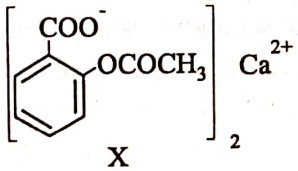
Acidul acetilsalicilic se administrează pe cale orală. Dozele obişnuite pentru adulţi, atunci când se utilizează ca analgezic şi antipiretic sunt de 0,25-0,50-1 g de 3-4 ori/zi; la copii în funcţie de vârstă dozele variază între 0,1-03 g.

Dintre efectele secundare sunt de remarcat cele gastro-intestinale [143].

Produse farmaceutice:

Acid acetilsalicilic, compr., 100 mg, 300 mg, 500 mg (Sicomed, Armedica, România);
Aspegic 100-250, pulbere, 100 mg, 250 mg (Lab. Synthelabo, Franţa);
Albyl-selters, compr. eff., 500 mg (E.I.P.I. Co., Egypt);
Antinevralgic, compr (Sicomed, România);
Askine, compr. (Alexandria Co., Egypt);
Fasconal, compr. (Armedica, Sicomed, România);
Ilvico, compr. eff. (Merck, Germania).

11.1.6. Acetilsalicilat de calciu (X)



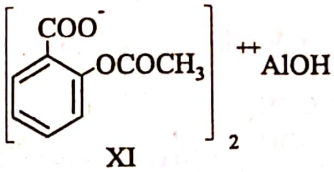
X

Se prepară prin tratarea acidului acetilsalicilic cu etoxid de calciu sau metoxid de calciu în mediu de alcool sau acetonă.

Este solubil în apă 1:6 iar în alcool 1:80.

În soluţii este mai stabil decât acidul acetilsalicilic. Are aceleaşi utilizări ca acesta.

11.1.7. Acetilsalicilat de aluminiu (XI)



XI

Sarea de aluminiu a acidului acetilsalicilic se prepară prin încălzirea la temperatura de 65°C a unui amestec format din acid acetilsalicilic, gel de hidroxid de aluminiu şi apă.

Se prezintă ca o pulbere albă, fără miros sau cu un miros slab, insolubilă în apă şi solvenţi organici, descompunându-se în soluţii apoase de alcalii şi carbonaţi sau la încălzirea peste 65°C.

Aceleaşi utilizări ca şi acidul acetilsalicilic.

Produse farmaceutice:

Dulcet.

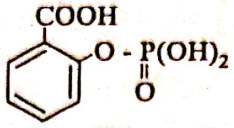
De curând au fost obţinute unele săruri de cupru^{2+} ale acidului salicilic şi acidului acetilsalicilic, dintre care s-a remarcat acetilsalicilatul de cupru de forma $|Cu(acetil\text{-}salicilat)_2|_2$, printr-o acţiune antiinflamatoare mai pronunţată decât acidul acetilsalicilic şi o ulcerogenitate mai scăzută [106].

Remarcăm, de asemenea, acetilsalicilatul de magneziu util în tratarea şi profilaxia spasmelor coronariene [82] şi acetilsalicilatul de imidazol pentru însuşirile sale antiinflamatoare [45].

Scanned with OKEN Scanner

11.1.8. Fosfosal (DCI) (XII)

▶ **Acid salicilic dihidrogenfosfat**



XII

Din punct de vedere chimic fosfosal este analog al aspirinei, de care se deosebeşte prin aceea că gruparea acetil este înlocuită cu o grupare fosforică. Această simplă modificare în structura chimică a aspirinei are ca rezultat modificarea substanțială a modului de acțiune: spre deosebire de aspirină nu este un inhibitor al ciclooxigenazei, deci, nu inhibă biosinteza de PG. Ca atare, în experimentări efectuate pe şobolani, s-a stabilit că nu este ulcerogen deşi, prin structura sa chimică manifestă o puternică aciditate.

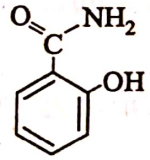
Ca analgezic este echipotent aspirinei iar ca antiinflamator ceva mai puțin activ.

În experimentări efectuate dublu orb pe 60 pacienți s-au confirmat însuşirile antiinflamatoare ale acestui preparat, fără efecte secundare serioase, prezentând o bună toleranță [37].

Analgezic, antipiretic şi antiinflamator utilizat pe cale orală în doze de 1,2 g o dată până la trei ori pe zi.

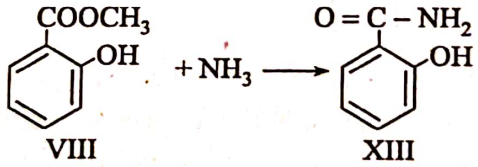
11.1.9. Salicilamida (XIII) (FRX)

▶ **2-Hidroxibenzamidă**



XIII

Se prepară prin tratarea salicilatului de metil cu amoniac:



VIII XIII

Cristale aciculare incolore sau pulbere cristalină albă, foarte slab gălbuie sau foarte slab roz, fără miros, cu gust slab amar. Este solubilă în 700 p apă, 8 p alcool.

Ca structură chimică şi acțiune, salicilamida se apropie de ceilalți salicilați. Comparativ cu acidul acetilsalicilic, salicilamida este mai stabilă; acidul acetilsalicilic se hidrolizează cu uşurință în organism la acid salicilic, salicilamida se hidrolizează mai greu iar eliminarea din organism se face în cea mai mare parte nemodificată.

Se consideră că salicilamida funcționează în organism ca prodrug [136-137].

În unele cazuri salicilamida este mai bine suportată de organism comparativ cu alți salicilați.

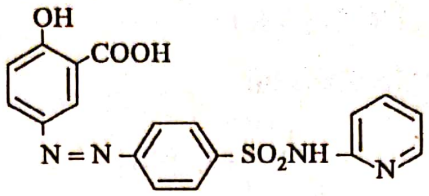
Salicilamida are aceleaşi utilizări ca salicilatul de sodiu şi acidul acetilsalicilic.

Se administrează per os ca analgezic şi antipiretic, în doze de 0,25-0,50 g de 2-3 ori/zi. În reumatism tratamentul se începe cu 0,50 g de 3-4 ori/zi, apoi 1 g de 3-4 ori/zi iar în continuare, în funcție de toleranța la medicament se va administra un gram de 6-8-10 ori/zi.

Scanned with OKEN Scanner

11.1.10. Sulfasalazina (DCI) (XIV)

▶ **Acid 5-|p-(2-piridilsulfamoil)fenilazo|salicilic**



XIV

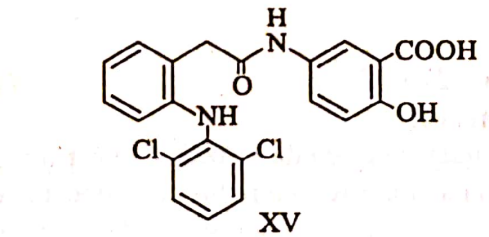
Pulbere cristalină de culoare galben-cenuşie cu p.t. 240-245°C, insolubilă în apă, benzen, cloroform, eter, solubilă în alcool.

Sulfasalazina a fost introdusă în terapeutică în Anglia în 1940, abandonată apoi în urma constatării unor efecte secundare, reactualizată apoi în 1965 ca medicament activ în tratarea colitei ulcerative.

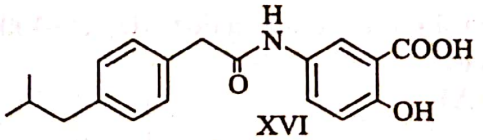
Ca mecanism de acțiune, sulfasalazina este inhibitor al 15-hidroxiprostaglandindehidrogenazei cu rol important în descompunerea PG. Aşa se explică efectul terapeutic al acestui medicament în afecțiuni datorate deficienței în formarea de PG endogene cu rol important în reglarea microcirculației de la nivelul diferitelor secvențe ale tractului gastro-intestinal [188].

Recent produsul a fost propus ca medicament activ în tratarea artritei reumatismale. Rezultatele obținute sunt extrem de încurajatoare.

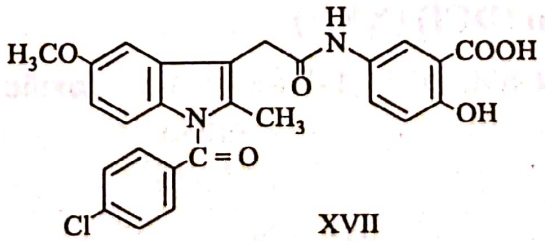
Sulfasalazina fiind un derivat al acidului 5-aminosalicilic, cu rol important în exercitarea efectului antiinflamator, au fost sintetizați derivați ai acestui acid cu unele antiinflamatoare nesteriodiene cunoscute: diclofenac (XV), ibuprofen (XVI), indometacin (XVII), naproxen (XVIII), acid salicilic (XIX) [113]:



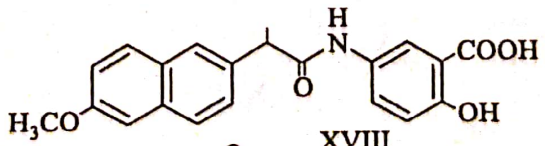
XV



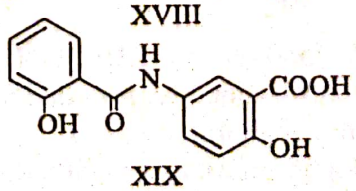
XVI



XVII



XVIII

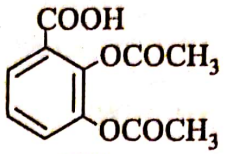


XIX

Cu excepția compusului (XIX) toți derivații obținuți manifestă însușiri antiinflamatoare, în plus acțiunea ulcerogenă este minimă comparativ cu compușii inițiali [113].

11.1.11. Dipyrocetyl (DCI) (XX)

▶ **Acid 2,3-dihidroxibenzoic diacetat**



XX

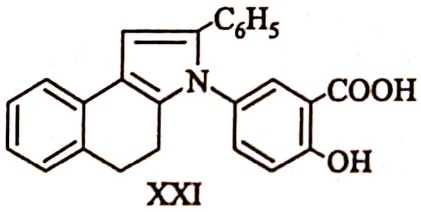
Analgezic, antiinflamator și antipiretic administrat pe cale orală în doze de 6 g/zi repartizate în mai multe prize.

Produse farmaceutice:

Movirene (Vesta, Africa de Sud).

11.1.12. Fendosal (DCI) (XXI)

▶ **Acid 5-(4,5-dihidro-2-fenil-3H-benz | e | indol-3-il)-2-hidroxibenzoic**



XXI

Sintetizat în 1974.

Pulbere cristalină cu p.t. 223-225°c.

Analgezic și antiinflamator.

În experimentări efectuate pe animale este de 7-9 ori mai activ decât aspirina în inflamația cronică; în inflamația acută este mai puțin activ decât aceasta dar prezintă o durată de acțiune mai mare [37].

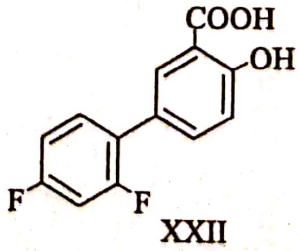
Ca analgezic se utilizează pe cale orală în doze de 200-400 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Alnovin (Hoechst, SUA)

11.1.13. Diflunisal (DCI) (XXII)

▶ **Acid 2',4'-difluoro-4-hidroxi- | 1,1'-bifenil | -3-carboxilic**



XXII

Sintetizat în 1968.

Pulbere cristalină albă, inodoră, p.t. 210-211°C, practic insolubilă în apă, solubilă în alcool și eter. Se conservă în vase închise, ferit de lumină.

Analgezic, antiinflamator și antipiretic.

Diflunisal este rezultatul cercetării a peste 500 derivați ai acidului salicilic.

Scanned with OKEN Scanner

Comparativ cu aspirina este de 7-9 ori mai activ, atât în inflamația acută cât și în cea cronică, are o durată de acțiune mai lungă și este mai puțin toxic. La doze terapeutice, la om nu influențează agregarea plachetară și timpul de sângerare [37].

Utilizat deja în 17 state din lume, de curând a fost avizată utilizarea lui în SUA ca analgezic.

Se utilizează ca analgezic în durerile reumatismale, pe cale orală, inițial de 2 ori/zi câte 500 mg, ca doză de întreținere 250-500 mg de 2 ori/zi.

Produse farmaceutice:

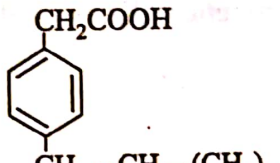
Diflunisal, comprimate;

Dolobid (Morson, Anglia), comprimate conținând 250 mg și 500 mg diflunisal.

11.2. ACIZI ARIL SAU HETEROARILACETICI

11.2.1. Ibufenac (DCI) (XXIII)

▶ **Acid 4-(2-metilpropil)fenilacetic**



XXIII

Pulbere cristalină cu p.t. 85-87°C, foarte puțin solubilă în apă, ușor solubilă în majoritatea solvenților organici.

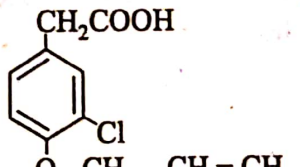
Analgezic, antiinflamator și antipiretic utilizat în afecțiuni reumatismale. Este hepatotoxic.

Produse farmaceutice:

Dytransin (Boots, Anglia)

11.2.2. Alclofenac (DCI) (XXIV)

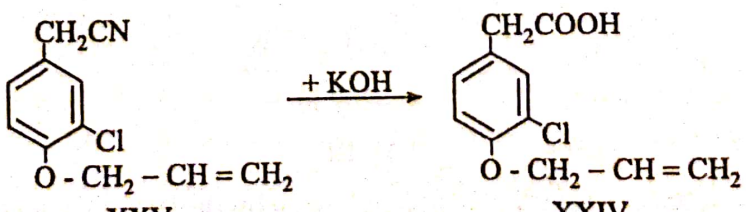
▶ **Acid 3-cloro-4-(2-propeniloxi)fenil-acetic**



XXIV

Introdus în terapeutică în 1972 în Anglia (Berk) sub numele de prinalgin.

Se prepară prin hidroliza 3-cloro-4-aliloxifenilacetonitrilului (XXV) cu KOH în prezența unui amestec hidroalcoolic, urmată de neutralizarea cu HCl 20 % [198]:



XXV XXIV

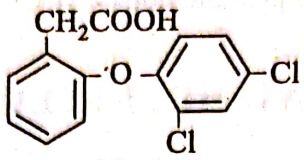
Pulbere cristalină cu p.t. 92-93°C.

Analgezic, antipiretic şi antiinflamator utilizat în reumatism, per os, în doze de 0,5-1 g de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:
Argun (CEPA, Spania);
Mervan (Continental Pharma, Belgia).

11.2.3. Fenclofenac (DCI) (XXVI)

▶ **Acid 2-(2,4-diclorofenoxi)fenil-acetic**



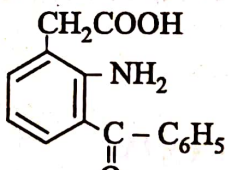
XXVI

Sintetizat în 1971.
Pulbere cristalină cu p.t. 134-136°C.
Analgezic, antiinflamator şi antipiretic utilizat pe cale orală în afecţiuni reumatismale în doze de până la 1,2 g/zi.

Produse farmaceutice:
Feclan;
Gidalon.

11.2.4. Amfenac (DCI) (XXVII)

▶ **Acid 2-amino-3-benzoilfenilacetic**



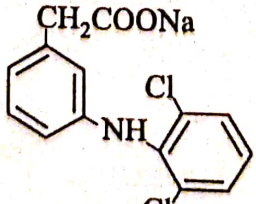
XXVII

Sub formă de sare de sodiu se utilizează ca analgezic şi antiinflamator, pe cale orală, în tratarea unor afecţiuni reumatismale.

Produse farmaceutice:
Fenazox (Meiji, Japonia).

11.2.5. Diclofenac sodium (DCI) (XXVIII)

▶ **Sarea de sodiu a acidului 2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenilacetic**

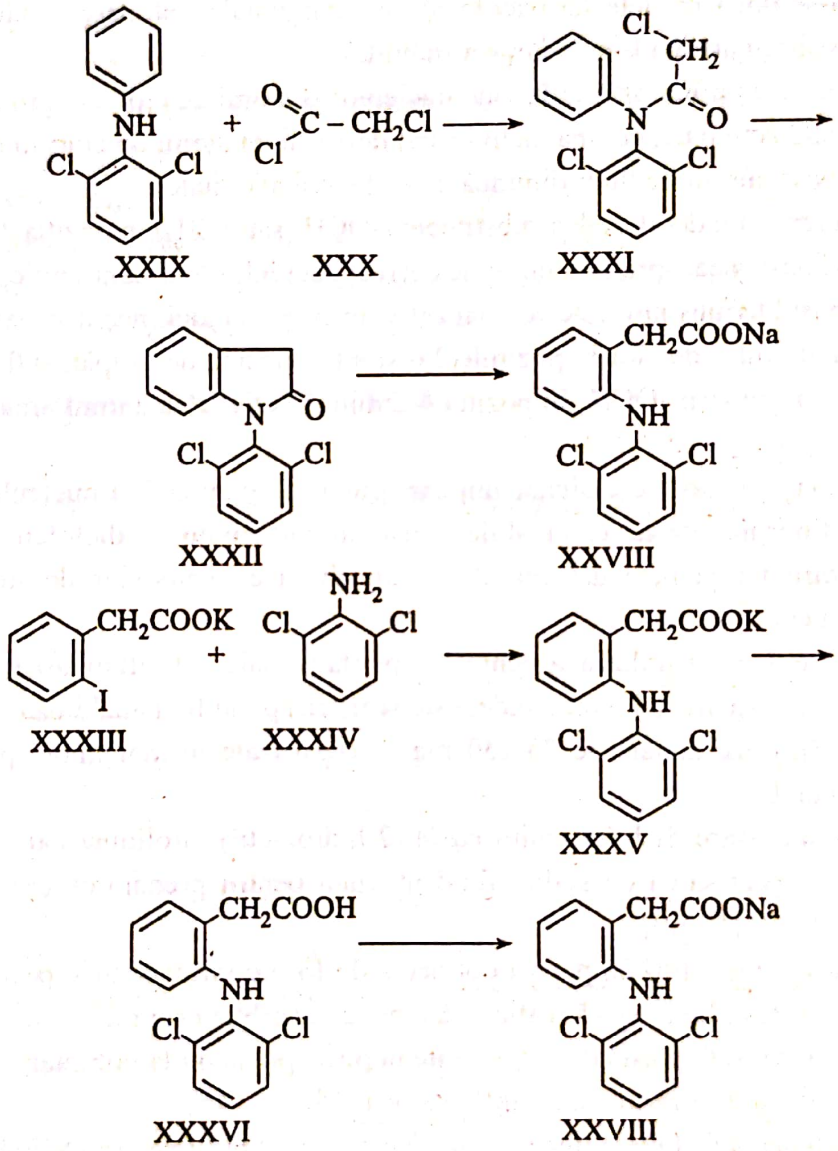


XXVIII

Sinteza se poate realiza prin două metode, deosebindu-se prin randamentele în produs final [114]:

A: reacționarea 2,6-diclorodifenil-aminei (XXIX) cu clorura acidului monocloracetic (XXX) conduce la formarea 2-cloro-N-(2',6'-diclorofenil)-N-fenilacetamidei (XXXI) care prin încălzire la 160°C în prezența $AlCl_3$ se ciclizează la 1-(2,6-diclorofenil)-oxindol (XXXII); acesta se hidrolizează la (XXVIII) prin fierbere cu o soluție alcoolică de NaOH 2N. Randament 93 %.

B: prin reacționarea 2-iodofenilacetatului de potasiu (XXXIII) cu 2,6-dicloroanilina (XXXIV) în prezența de K_2CO_3 anhidru, pulbere de cupru și N-metilpirolidonă la temperatura de 120°C se obține 2-(2,6-dicloroanilino)-fenilacetatul de potasiu (XXXV), care se transformă prin acidulare în acidul (XXXVI) iar apoi, prin neutralizarea acestuia cu Na_2CO_3 se obține (XXVIII). Randament 56 %.

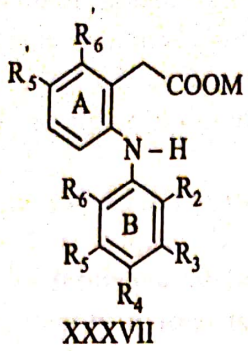


Pulbere albă cristalină, cu p.t. 280-283°C, ușor solubilă în metanol, solubilă în etanol, puțin solubilă în apă, greu solubilă în benzen, practic insolubilă în acetonă și cloroform [201].

Asemănător altor MAN, diclofenac acționează la nivelul cascadei acidului arahidonic prin inhibarea ciclooxigenazei la concentrații micromolare și ca urmare este împiedicată formarea de tromboxani, prostaglandine și prostacilină [114].

Pentru stabilirea unor relații între structura chimică și acțiunea antiinflamatoare au fost sintetizați și studiați 36 analogi ai diclofenacului de formă (XXXVII) în care:

Scanned with OKEN Scanner



XXXVII

R_2 = Cl, - CH_3, - C_2H_5, F;
R_3 = -CH_3, Cl, -OH -OCH_3;
R_4 = F, -OCH_3, Cl, -OH;
R_5 = -CH_3, Cl;
R_6 = Cl, -CH_3, Br, I, -C_2H_5;
R'_5 = F, Cl, -OH;
R'_6 = Br, -OH;
M = Na, H.

Utilizându-se două modele farmacologice experimentale, inhibarea ciclooxigenazei şi inhibarea dezvoltării artritei la şobolan s-a stabilit:

- derivaţii ce conţin în poziţiile 2,6 ale nucleului B atomi de clor sau grupări metil, prezintă o înltă activitate, cei mai activi fiind derivaţii cu atomi de clor; înlocuirea atomilor de clor cu atomi de fluor diminuă considerabil activitatea;
- introducerea celui de-al treilea substituent (-OCH_3 sau -CH_3) în poziţia 3 a nucleului B diminuă activitatea, spre deosebire de derivaţii acidului N-arilantranilic, în cazul cărora, compusul trisubstituit este cel mai activ (exemplu acidul mecolofenamic);
- păstrarea atomilor de clor în poziţiile 2,6 şi introducerea de grupări -OH în poziţiile 3 sau 4 sau a grupării -OCH_3 în poziţia 4 diminuă activitatea antiinflamatoare de peste 100 ori;
- deşi compuşii analogi diclofenacului care conţin în poziţia 5' a nucleului A atomi de clor sau fluor manifestă remarcabile însuşiri antiinflamatoare, diclofenacul este preferat utilizării terapeutice datorită stabilităţii chimice, metodelor de sinteză simple, toleranţei crescute [114].

Dicofenac sodium se utilizează pentru proprietăţile sale antiinflamatoare, analgetice şi antipiretice în tratarea artritei reumatoide, osteoartritei, spondilitei anchilozante, gutei acute, pe cale orală, în doze uzuale de 75-150 mg/zi, repartizate în mai multe prize. Se poate folosi şi parenteral.

A fost obţinută sare diclofenacului cu N-(2-hidroxietil)-pirolidina care este mult mai solubilă în apă decât sarea de sodiu, fiind utilizată pentru prepararea extempore a unor soluţii de diclofenac [59-60].

Aceeaşi sare a fost utilizată pentru obţinerea de forme farmaceutice pentru administrarea transdermică dovedindu-se că realizează o bună absorbţie prin piele, nu dă reacţii locale şi realizează concentraţii plasmatice constante în principiu activ la voluntari sănătoşi [4, 65] dar şi la pacienţii cu diferite afecţiuni inflamatorii [55, 93, 145].

Deşi, diclofenac a fost condiţionat şi sub formă de gel destinat administrării locale (sare cu dietilamina în produsul farmaceutic Voltaren Emulgel) în concentraţii 1 şi 5%, rezultatele nu au fost satisfăcătoare, probabil datorită unei insuficiente absorbţii percutane [81].

Produse farmaceutice:

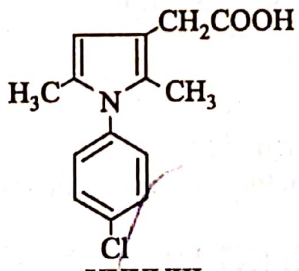
- **Almiral**, supoz., 100mg; compr. 25 mg, 50 mg (Medochemie Limassol, Cipru);
- **Declophen**, supoz., 100 mg (Pharco, Egypt);
- **Diclofenac**, drageuri, 50 mg, supoz. 20 mg, 40 mg (Terapia, SC Antibiotice Iaşi, România);

Scanned with OKEN Scanner

*Diclofenac sodium, compr. 50 mg, supoz. 50 mg (Galenika, Yugoslavia);
*Diclogesic, supoz. 120 mg, compr. film, 50 mg (Dar Al Dawa, Iordania);
*Epifenac, supoz. 100 mg., compr. 20 mg (E.I.P.I.C.O. Egypt);
*Feloran, compr., 25 mg, 50 mg (Pharmachim, Bulgaria);
*Forgenac, supoz. 100 mg, compr. film., 50 mg (Lab. Chimico, Italia);
*Refen, compr. film., 50 mg (Hemofarm, Yugoslavia);
*Remethan, drageuri, 25 mg (Remedica, Cipru);
*Rewodina, compr. film. 25 mg, 50 mg, supoz. 50 mg (AWD, Germania);
*Rewodina 100 retard, compr. ret. 100 mg (AWD, Germania);
*Rheumavek, compr, 50 mg (Ciba, Elveția);
Rhumalgan (Lagap, Anglia), tablete conținând 25 şi 50 mg diclofenac sodium.
*Tratul, caps., 50 mg, fiole 60 mg, 120 mg; fiole 90 mg/3 ml (Gerot, Austria);
*Voltaren, supoz., 50 mg (Ciba, Elveția);
*Voltaren emulgel, gel, 1,16 g/100 g (Ciba, Elveția);
*Voltaren rapid, drageuri, 25 mg, 50 mg (Ciba, Elveția);
Voltarol (Geigy, Anglia), tablete filmate conținând 25 şi 50 mg diclofenac sodium; soluție injectabilă conținând 25 mg diclofenac sodium/ml.

11.2.6. Clopirac (DCI) (XXXVIII)

▶ **Acid 1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1H-pirol-3-acetic**

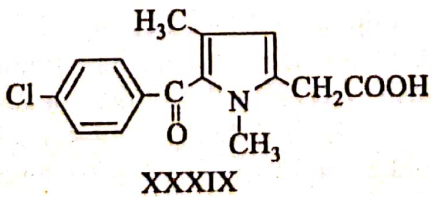


XXXVIII

Sintetizat în 1973.
Antiinflamator utilizat pe cale orală în afecțiuni reumatismale.
Produse farmaceutice:
Clopiran (Continental Pharma, Belgia).

11.2.7. Zomepirac sodium (DCI) (XXXIX)

▶ **Acid 5-(4-clorobenzoil)-1,4-dimetil-1H-pirol-2-acetic, sare de sodiu**



XXXIX

Sintetizat în 1971.

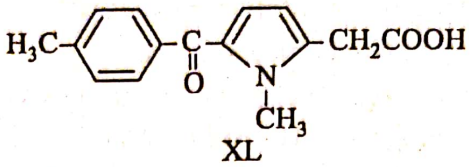
Scanned with OKEN Scanner

Pulbere cristalină, cu p.t. 178-179°C.

Analgezic şi antiinflamator, însă datorită efectelor secundare, a fost scos din terapeutică.

11.2.8. Tolmetin sodium (DCI) (XL)

▶ **Acid 5-(p-toluoil)-1-metilpirol-2-acetic, sare de sodiu.**



XL

Sintetizat în 1969.

Pulbere cristalină, cu p.t. 155-157°C.

Sub formă de sare de sodiu este o pulbere de culoare galbenă sau orange, uşor solubilă în apă şi alcool metilic.

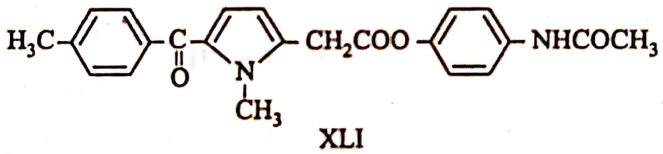
Analgezic, antiinflamator şi antipiretic inhibitor al prostaglandinsintetazei [165], utilizat în afecţiuni reumatismale (spondilită anchilozantă, osteoartrită, artrită reumatoidă) pe cale orală în doze iniţial de 400 mg de trei ori/zi iar apoi 600-1800 mg/zi divizate în mai multe prize.

Produse farmaceutice:

Tolectin (Ortho-Cilag, Anglia).

11.2.9. AU-8001 (XLI)

▶ **4'-Acetamidofenil-2-(5'-p-toluil-1'-metilpirol)acetat**



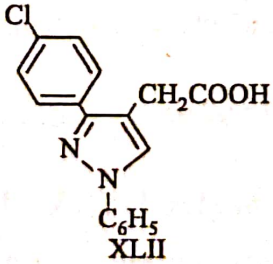
XLI

Esterul paracetamolului cu tolmetin [142].

Antiinflamator şi analgezic cu acţiune comparabilă cu a medicamentului tolmetin.

11.2.10. Lonazolac (DCI) (XLII)

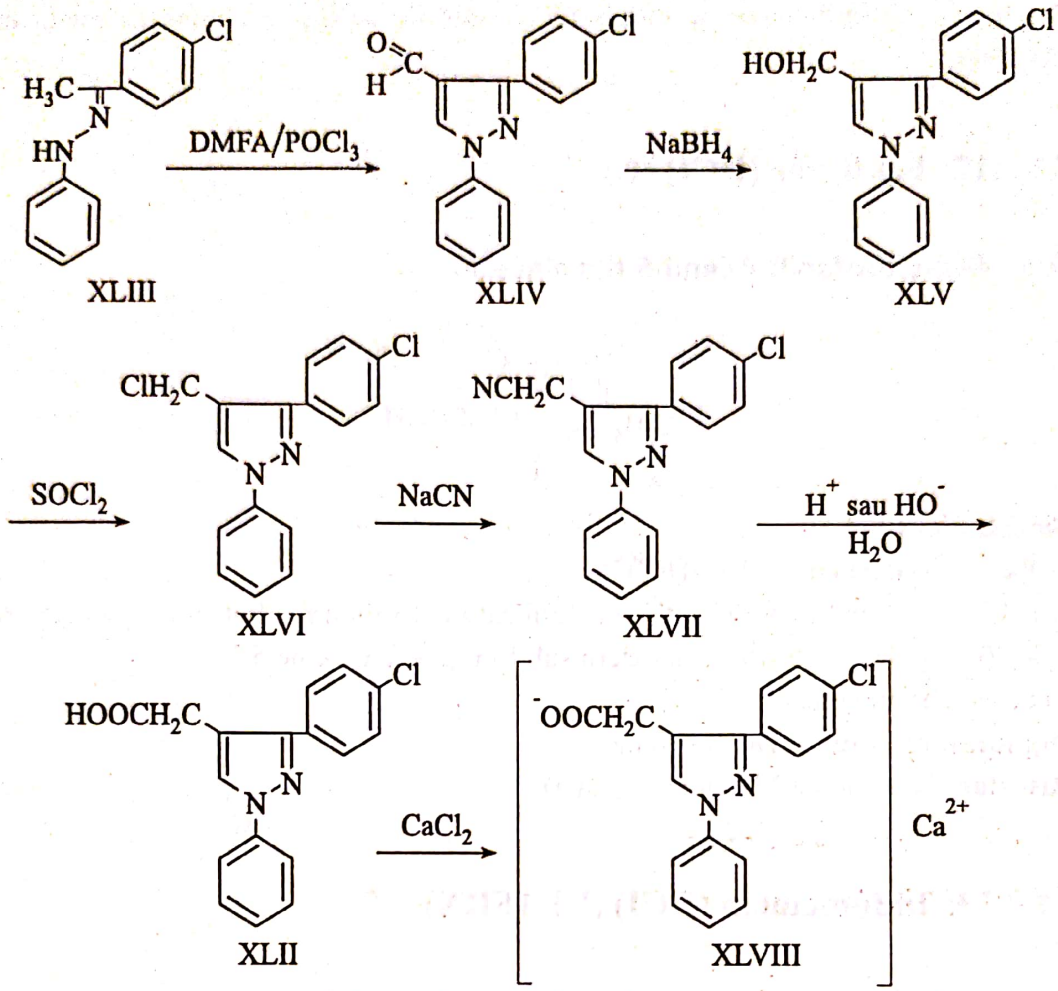
▶ **Acid 3-(4-clorofenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-acetic**



XLII

Sinteză: p-cloroacetofenofenil-hidrazona (XLIII) printr-o reacţie Vilsmeier, formează cu uşurinţă 3-(p-clorofenil)-1-fenilpirazol-4-carbaldehida (XLIV) care se reduce cu hidrura de sodiu şi bor la (XLV); acesta prin tratare cu clorură de tionil se transformă în 4-clorometil-pirazolul (XLVI) apoi în nitrilul (XLVII). Prin hidroliza acidă sau alcalină a compusului (XLVII) se obţine acidul 3-(p-clorofenil)-1-fenilpirazol-4-acetic (XLII) (lonazolac) care la tratare cu clorură de calciu conduce la |3-(p-clorofenil)-1-fenilpirazol-4|-acetatul de calciu (XLVIII) (lonazolac Ca) [38]:

Scanned with OKEN Scanner



Pulbere cristalină cu p.t. 150-151°C iar sarea de calciu cu p.t. 270-290°C.

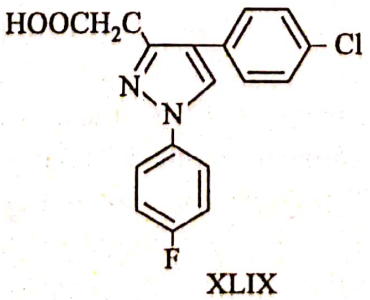
Analgezic şi antiinflamator utilizat sub formă de sare de calciu în tratarea bolilor reumatismale în doze de 600mg/kg, pe cale orală, repartizate în mai multe prize [141].

Produse farmaceutice:

Irritren, compr. film., 200 mg (Byk Gulden, Germania).

11.2.11. Pirazolac (DCI) (XLIX)

▶ **Acid 4-(4-clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-acetic**

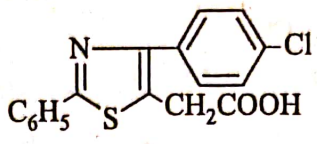


XLIX

Analgezic, antiinflamator şi antipiretic în curs de cercetare clinică ca medicament antireumatic.

11.2.12. Fentiazac (DCI) (L)

▶ **Acid 4-(4-clorofenil)-2-fenil-5-tiazolacetic**



L

Sintetizat în 1969.

Pulbere cristalină cu p.t. 161-162°C.

Analgezic, antiinflamator şi antipiretic utilizat în afecţiuni reumatismale pe cale orală în doze de 200 mg de două ori/zi, sau extern sub formă de unguente 5 %.

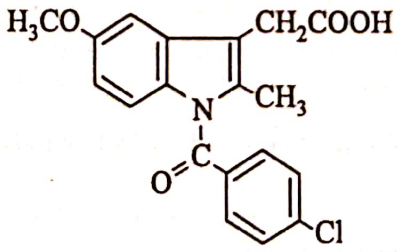
Produse farmaceutice:

Domureuma (Medici Domus, Italia);

Riscalon (Boehringer Manheim, Spania).

11.2.13. Indometacin (DCI) (LI) (FRX)

▶ **Acid 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetic**

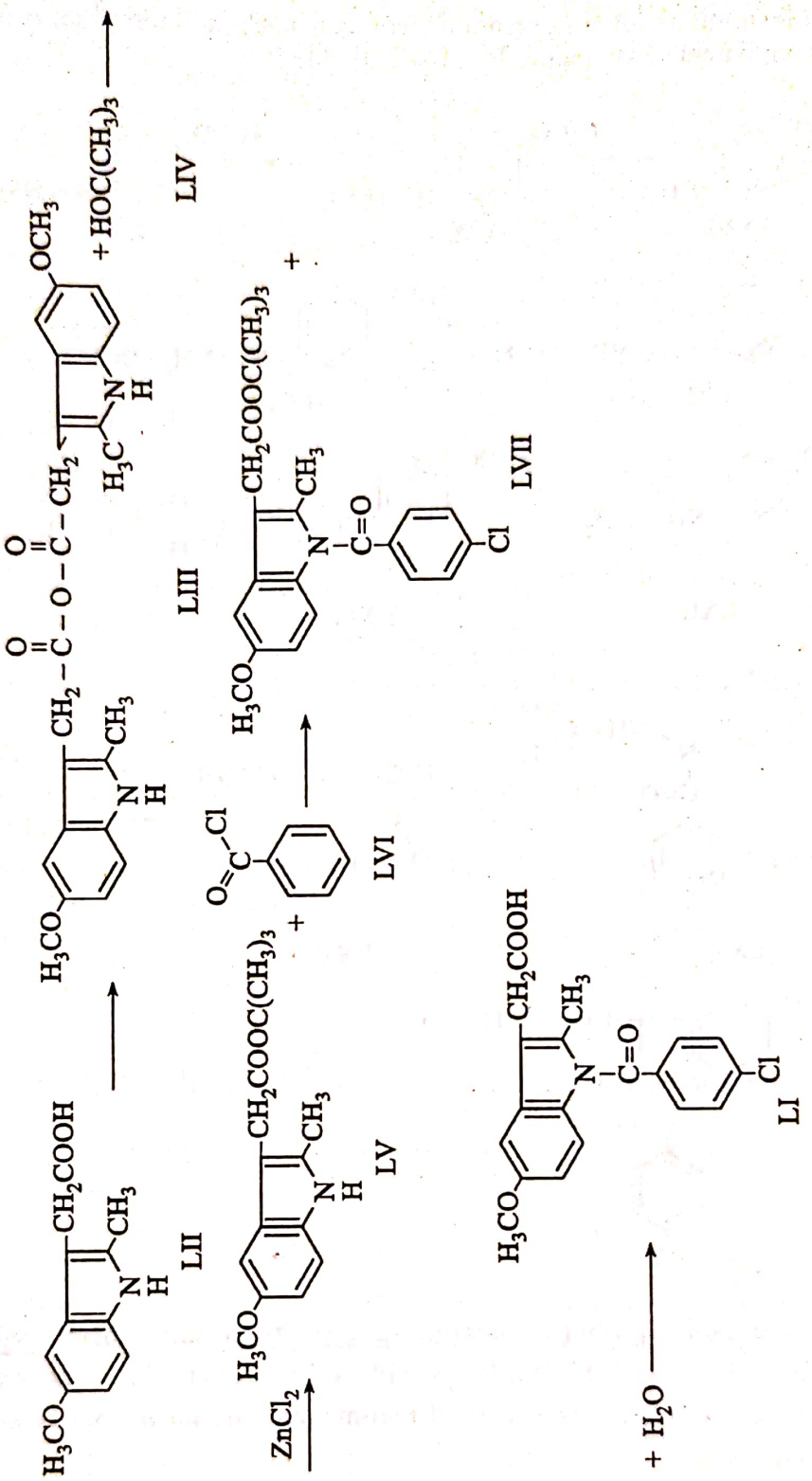


LI

Introdus în terapeutică în SUA în 1965 sub numele de indocin de firma Merck Sharp and Dohme.

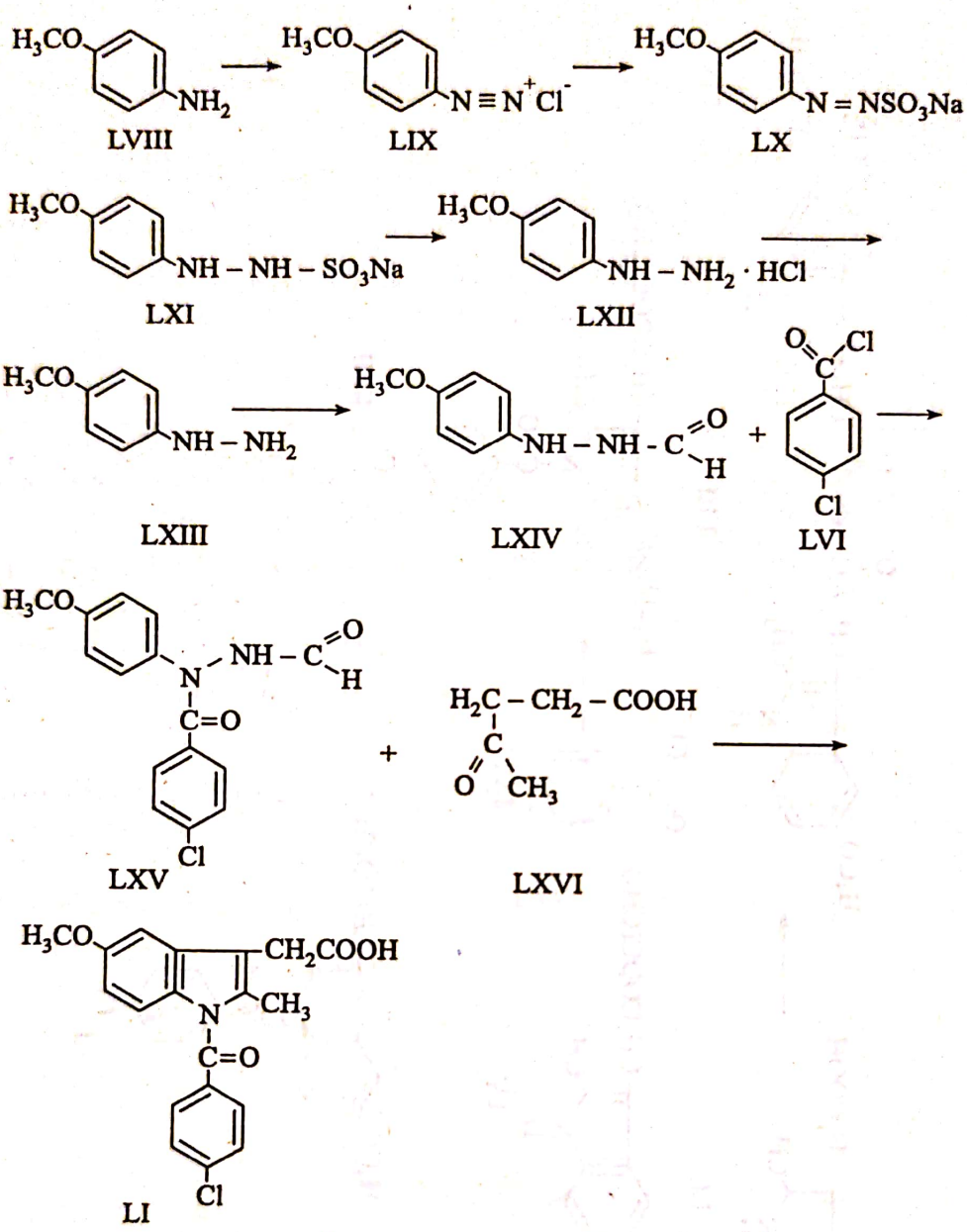
Sinteză: prin acţiunea dicilohexilcarbodiimidei asupra acidului 2-metil-5-metoxi-3-indolilacetic (LII) în mediu de tetrahidrofuran, anhidrida corespunzătoare (LIII) formată se esterifică cu alcool terţ-butilic (LIV) în prezenţa clorurii de zinc la compusul (LV); esterul (LV) solvat în DMF anhidră la temperatura 4°C se tratează cu clorură de p-clorobenzoil (LVI) rezultând 1-p-clorobenzoil-5-metoxi-3-indolilacetalul de terţ-butil (LVII). Prin hidroliza (LVII) rezultă indometacin (LI) cu randament 47 % [161]:

Scanned with OKEN Scanner



Un procedeu românesc de obținere a indometacinei utilizează ca materie primă p-anisidina (LVIII) care se diazotează la (LIX), se izolează sub formă de p-metoxibenzendiazosulfonat de sodiu (LX) apoi se reduce cu zinc și acid acetic la p-metoxifenilhidrazina (LXII) iar hidrazina (LXIII) liberă se pune în libertate prin tratare cu o soluție concentrată de NaOH. Prin formilarea acesteia cu acid formic în benzen la reflux se obține p-metoxifenil-2-formilhidrazina (LXIV) care se tratează cu clorura acidului p-clorobenzoic (LVI) în soluție benzenică obținându-se 1-(p-clorobenzoil)-1-(p-metoxifenil)-2-formilhidrazina (LXV). Acest produs se tra-

tează cu acid levulinic (LXVI) în mediu de acid acetic şi acid clorhidric, rezultând forma polimorfă (I) a indometacinei, cu p.t. 158-161°C [9-11, 79]:



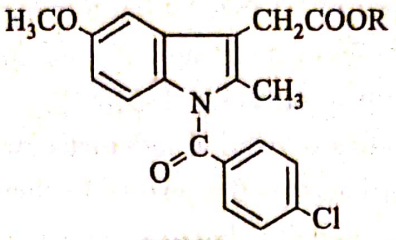
Indometacina este o pulbere cristalină care prezintă patru forme polimorfe [9]: I p.t. 158-161°C, II p.t. 153-155°C, III p.t. 148°C, IV p.t. 130°C. Cea mai activă din punct de vedere farmacologic este forma I recomandată de farmacopeea internațională utilizărilor terapeutice.

Este insolubilă în apă, solubilă în alcool 1:50, în cloroform 1:30 iar în eter 1:40-45. Este stabilă în mediu neutru sau slab acid, descompunându-se în mediu alcalin.

Sub formă de sare de sodiu trihidratată este o pulbere cristalină de culoare galben-pal, foarte solubilă în metanol, solubilă în apă şi etanol. O soluție de concentrație 1% prezintă pH 8,4.

Cercetări privind stabilitatea în soluții apoase a indometacinei (LI) şi a unor esteri ai acesteia de forma (LXVII)

Scanned with OKEN Scanner



LXVII

în care

$$R = -OH,\ -OCHCON(CH_3)CH_2CH_2OH,\ -OCH_2CON(CH_3)CH_3,\ -NH_2$$

au stabilit că la pH 4,9 - 4,7 şi temperatura de 25°C indometacina prezintă stabilitate maximă timp de doi ani pe când esterii corespunzători sunt stabili numai timp de 43 zile [94].

Este analgezic, antiinflamator şi antipiretic; acţionează ca inhibitor al prostaglandinsintetazei [185]. Se utilizează în afecţiuni reumatismale: spondilită anchilozantă, osteroartrită, artrită reumatoidă, artrită gutoasă acută etc.

Se administrează pe cale orală iniţial în doze de 25 mg de două-trei ori/zi în timpul mesei sau după masă. Se foloseşte şi sub formă de supozitoare sau gel pentru administrare externă [51].

Produse farmaceutice:

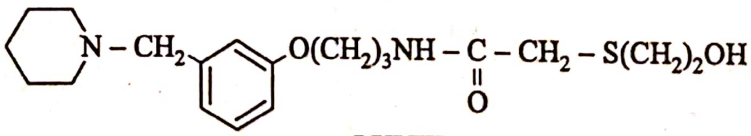
***Indometacin**, drageuri 50 mg, caps. 50 mg, supoz. 50 mg, unguent 4%, (Terapia, SC Antibiotice Iaşi, Romania).

Interesante însuşiri antiinflamatoare prezintă sarea indometacinei cu imidazolul [44].

Pentru reducerea efectelor secundare exercitate de MAN la nivel gastrointestinal, recent s-a propus asocierea lor cu unele PG, cu antagonişti H_2 aşa cum este rantidina [154].

PPA (LXVIII)

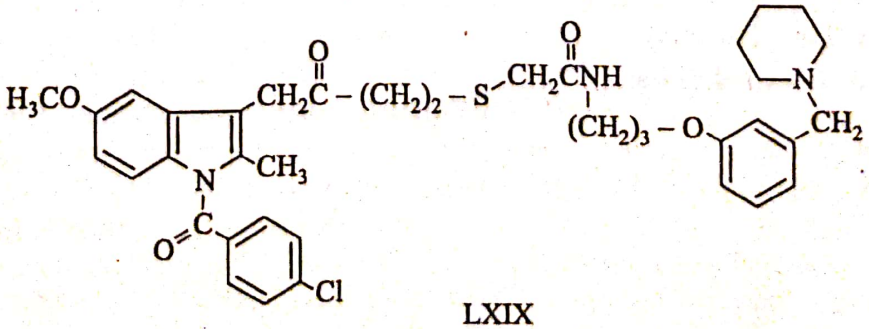
▶ **N-{3-/-)Piperidinilmetil)-fenoxi/propil}-2-hidroximetiltio)-acetamida**



LXVIII

Este un inhibitor al secreţiei gastrice [154] prezentând în acelaşi timp însuşiri antiinflamatoare, analgezice şi antipiretice, de intensitate apropiată indometacinei.

Prin esterificarea compusului PPA cu indometacina s-a obţinut un nou derivat CP-331 (LXIX):



LXIX

Efectele secundare ale compusului CP-331 fiind minime a fost propus ca medicament antiinflamator ce poate fi utilizat în tratarea unor afecțiuni inflamatoare cu durată lungă de tratament, așa cum ar fi artrita reumatoidă [154-155].

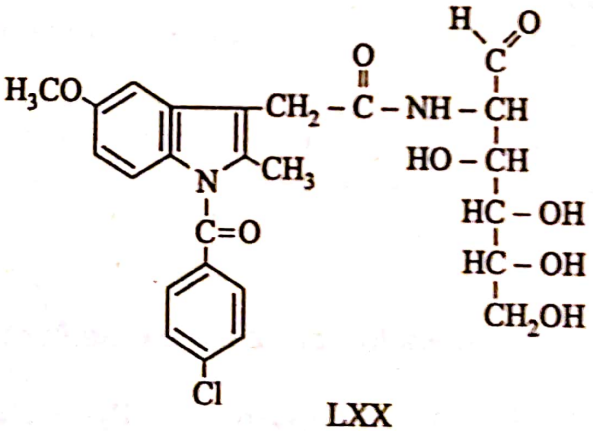
În continuare prezentăm câțiva derivați ai indometacinei obținuți prin modificări chimice efectuate la nivelul grupării acetoxi din poziția 3 (glucametacin, proglumetacin, acemetacin, tropesin) sau la nivelul atomului de azot din poziția 1 (cinmetacin).

Intersantă este și structura medicamentului clometacin în care gruparea acetoxi din poziția 3 este inversată cu gruparea p-clorobenzoil din poziția 1, iar gruparea metoxi ocupă poziția 6 în loc de 5, ca în structura indometacinei.

De asemenea, în grupa acidului hidroxamic am inclus unii derivați hidroxamici ai indometacinei.

11.2.14. Glucametacin (DCI) (LXX)

▶ **2-|2-|1-(p-Clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-il|-acetamido|-2-deoxi-D-glucoza**



LXX

Sintetizat în 1973.

Derivat al indometacinei cu puternice însușiri antiinflamatoare, mai puțin toxic decât indometacina [68].

Se administrează pe cale orală în afecțiuni reumatismale, în doze cuprinse între 280-420 mg/zi repartizate în mai multe prize.

Produse farmaceutice:

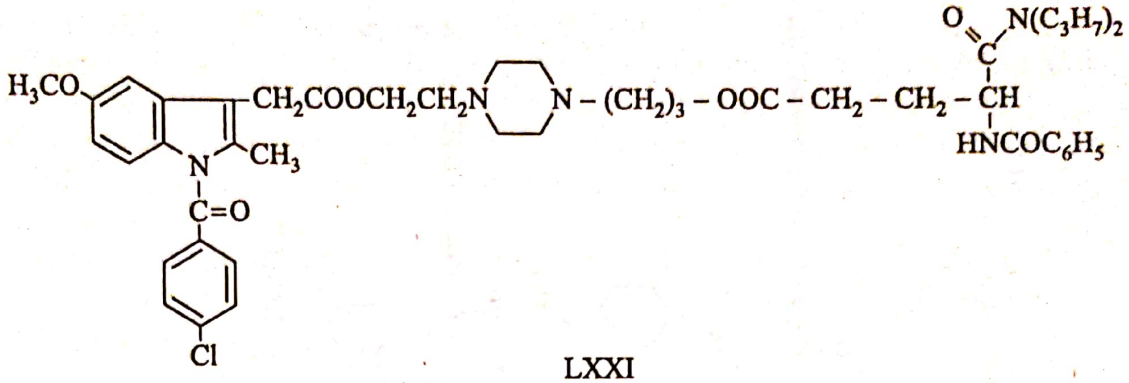
Euminex (Lacer, Spania);

Teoremac (Farmades, Italia).

Scanned with OKEN Scanner

11.2.15. Proglumetacin (DCI) (LXXI)

▶ **(±)-N | 2- | 1-(p-Clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolilacetoxi | etil | -N'- | 3-(N-benzoil-N',N'-di-n-propil-DL-isoglutaminoil)oxipropil | piperazina**



LXXI

Sub formă de dimaleat este o pulbere cristalină cu p.t. 146-148°C.

Analgezic şi antiinflamator [146, 183], utilizat în afecțiuni reumatismale, per os în doze de până la 450 mg/zi repartizate în mai multe prize.

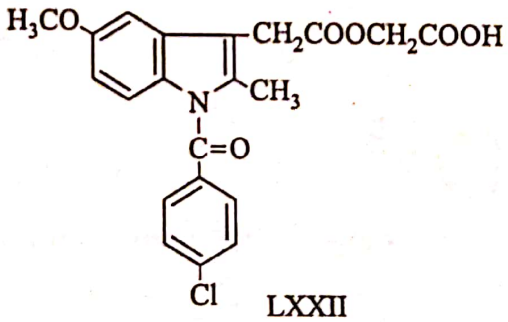
Produse farmaceutice:

Protacine;

Afloxan (Merck Sharp and Dohme, Italia).

11.2.16. Acemetacin (DCI) (LXXII)

▶ **Carboximetilesterul acidului 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acetic**



LXXII

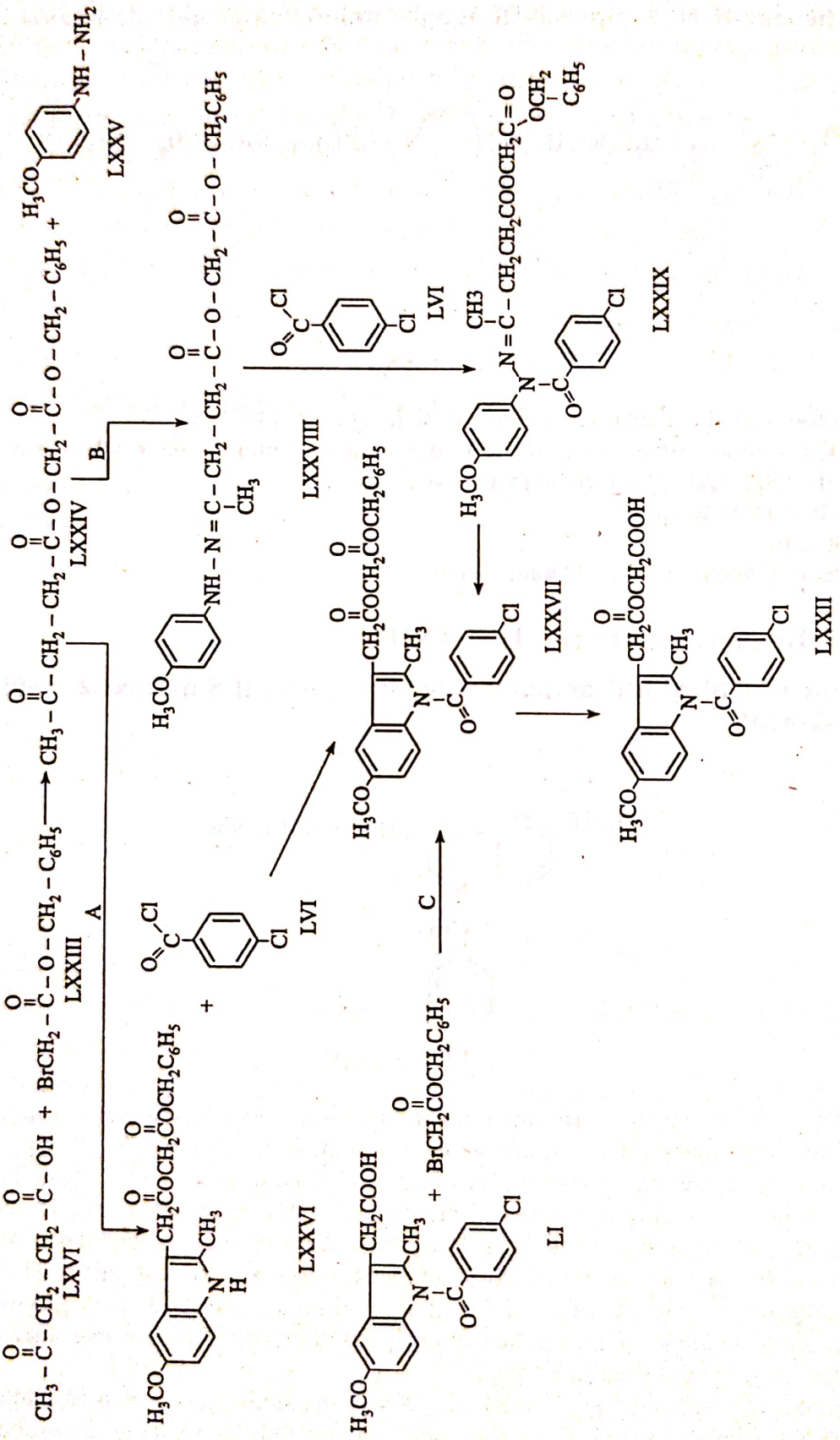
Sinteză: se poate realiza prin una din cele trei căi prezentate în schemă cele mai bune randamente şi un înalt grad de puritate se obțin prin utilizarea metodei A [20,38]:

A: constă în condensarea acidului levulinic (LXVI) cu bromacetatul de benzil (LXXIII) când se obține levulonoilacetatbenzilesterul (LXXIV) care, prin tratare cu 4-metoxifenilhidrazinclorhidratul (LXXV) în condițiile sintezei Fischer, în acid acetic la temperatura de 30-50°C conduce la (5-metoxi-2-metilindol-3-acetoxi) acetatbenzilesterul (LXXVI). Prin tratarea acestui compus cu clorura acidului p-clorobenzoic se obține 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-acetoxi)acetatbenzilesterul (LXXVII) care, prin hidrogenoliză se transformă în acemetacina (LXXII);

B: utilizează condensarea (LXXIV) cu (LXXV) în soluție apoasă de acid acetic când se formează hidrazona (LXXVIII) care se acilează cu clorura acidului 4-clorobenzoic la compusul (LXXIX) iar acesta, fără a fi separat din sistem, se ciclizează la (LXXII);

Scanned with OKEN Scanner

C: transformă acidul 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indol-acetic (LI) în sarea de potasiu, care apoi reacționează cu bromacetatul de benzil in DMF anhidră formând (LXII) după hidroliză:



Pulbere cristalină foarte fină de culoare galben deschis.

Scanned with OKEN Scanner

Prodrog al indometacinei, acemetacina a fost selecționată din peste 100 derivați, majoritatea fiind esteri și amide.

S-a dovedit mai activ decât indometacina, atât în inflamația acută cât și în cea cronică. Efectul inhibitor asupra biosintezei PG este mai slab ca al indometacinei și ca atare produce mai puține leziuni la nivelul tractului gastro-intestinal.

Într-un studiu pe termen lung efectuat în ambulatoriu pe un număr de 200 pacienți, eficacitatea tratamentului cu acematecina a fost apreciată de la bună la foarte bună în 75 % din cazuri. S-au observat tulburări digestive de mică intensitate și la un număr redus de pacienți.

Antiinflamator nesteroidian utilizat în tratarea unor afecțiuni reumatismale, per os în doze de 60 mg de trei ori/zi.

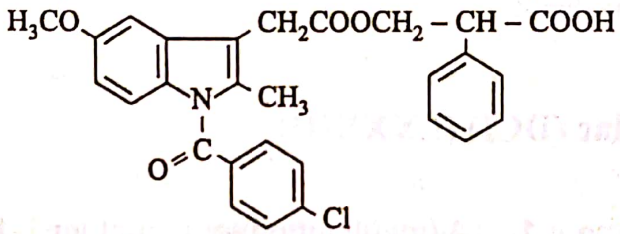
Produse farmaceutice:

Randutil (Tropon, Germania);

Tilur (Drossa-Pharm, Elveția).

11.2.17. Tropesin (LXXX)

▶ **Esterul indometacinei cu alcoolul tropic**



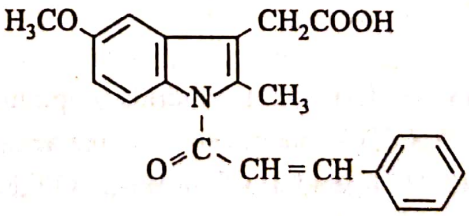
LXXX

Comparativ cu indometacina manifestă aceeași activitate antiinflamatoare, tulburările gastrice fiind de mai mică intensitate și mai rare.

Primele experimentări clinice efectuate cu doze mai mici de 210 mg nu au evidențiat simptome de intoleranță.

11.2.18. Cinmetacin (DCI) (LXXXI)

▶ **Acid-1-cinamoil-5-metoxi-2-metilindol-3-acetic**



LXXXI

Sintetizat în 1968.

Pulbere cristalină, galbenă, p.t. 170-172°C.

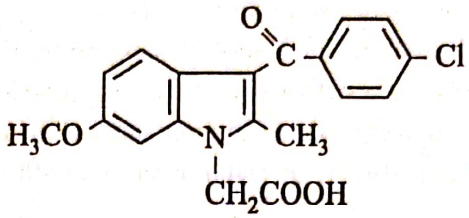
Utilizat pe cale orală în doze de 300 mg de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

Cetanovo (Llorens, Spania).

11.2.19. Clometacin (DCI) (LXXXII)

▶ **Acid 3-(4-clorobenzoil)-6-metoxi-2-metilindolacetic**



LXXXII

Sintetizat în 1969.

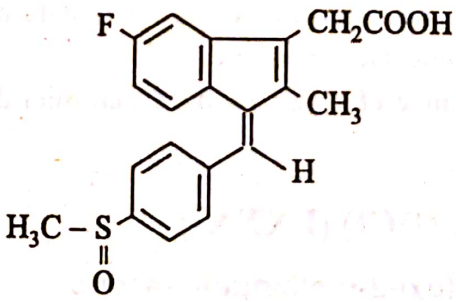
Analgezic cu structură apropiată indometacinei utilizat în calmarea durerilor postoperatorii, traumatice sau reumatice, pe cale orală, în doze de 900 mg/zi repartizate în mai multe prize.

Produse farmaceutice:

Dupéran (Cassenne, Franța).

11.2.20. Sulindac (DCI) (LXXXIII)

▶ **Acid 5-fluoro-2-metil-1-| |4-(metilsulfinil)fenil|metilen|-1H-inden-3-acetic**

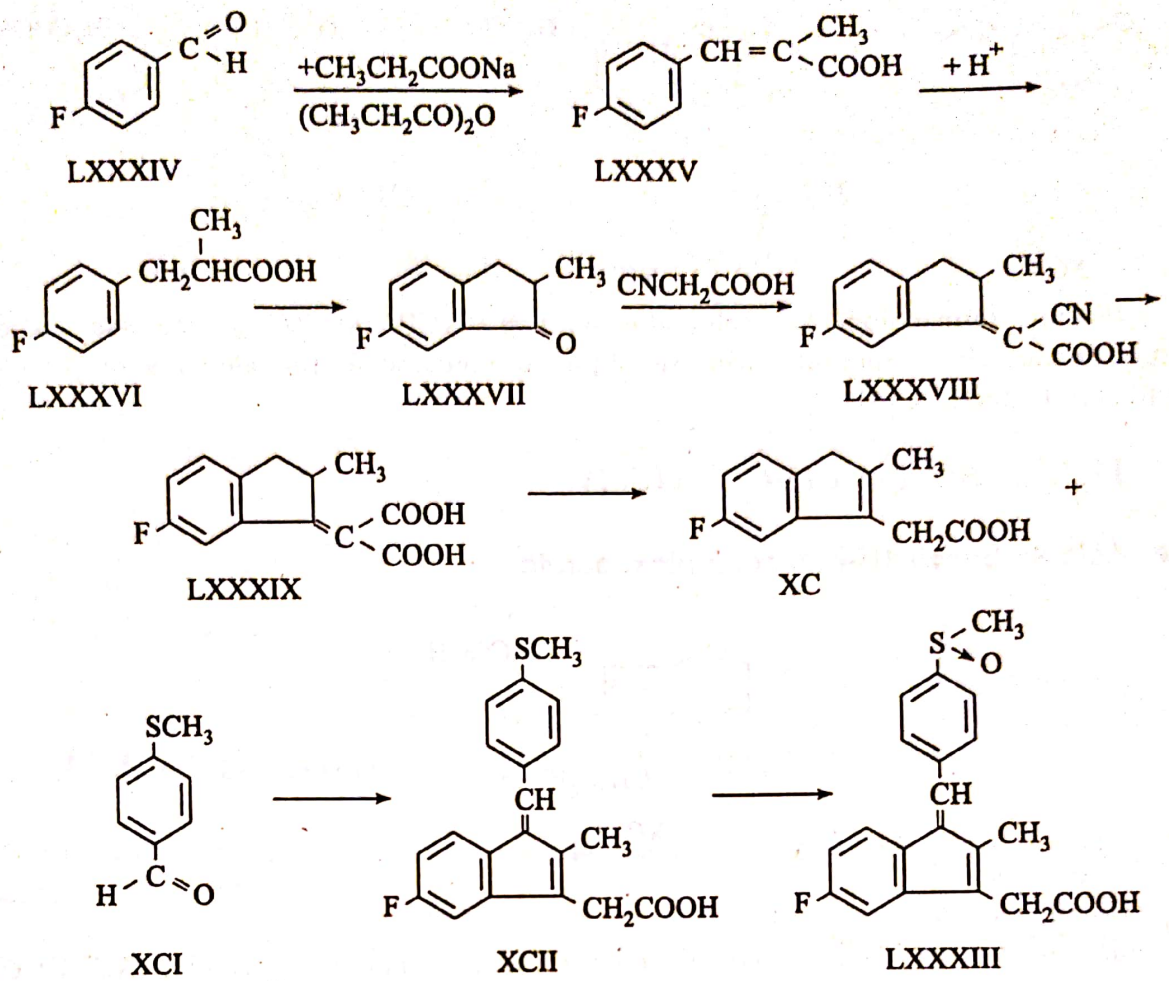


LXXXIII

Sintetizat în 1971.

Sinteză: acțiunea unui amestec format din anhidridă propionică și propionat de sodiu asupra p-fluoro-benzaldehidei (LXXXIV) conduce la formarea acidului p-fluoro-α-metilcinamic (LXXXV) care se reduce cu Pd/C la acidul p-fluoro-α-metilhidrocinamic (LXXXVI). Acest acid, prin încălzire în prezența acidului polifosforic, se ciclizează la 6-fluoro-2-metilindanona (LXXXVII), care, prin condensare cu acid cianacetic în prezență de acid acetic și acetat de amoniu, urmată de hidroliza grupării -CN și decarboxilare se transformă în acid 5-fluoro-2-metil-indenil-3-acetic (XC). Prin tratarea (XC) cu p-metiltiobenzaldehidă (XCI) în prezența metoxidului de sodiu se formează acidul 5-fluoro-2-metil-1-(p-metiltiobenziliden)-3-indenilacetic (XCII), care se transformă în sulindac (LXXXIII) prin încălzire cu periodat de sodiu în amestec de metanol, acetonă și apă:

Scanned with OKEN Scanner



Pulbere cristalină, p.t. 182-185°C, galbenă, insolubilă în apă, puțin solubilă în alcool, acetonă, cloroform şi metanol, foarte puțin solubilă în alcool izopropilic şi acetat de etil. Se conservă în vase bine închise, ferit de lumină.

Analgezic, antipiretic şi antiinflamator, inhibitor al prostaglandinsintetazei, care în organism se reduce la sulfura corespunzătoare, metabolit răspunzător de acțiunea terapeutică [84].

Sulindac este izoster al indometacinei. Comparativ cu aceasta, are o durată mai lungă de acțiune iar efectele toxice la nivelul tubului digestiv sunt de mai mică intensitate şi apar mult mai rar.

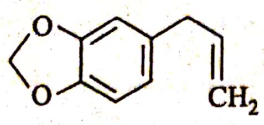
Se utilizează pe cale orală, în timpul mesei în doze de 100-200 mg de două ori/zi, în tratarea unor afecțiuni reumatismale (spondilită anchilozantă, osteoartrită, artrită reumatoidă).

Produse farmaceutice:

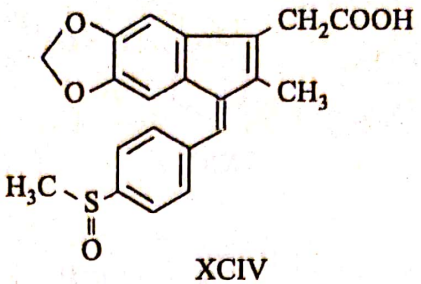
Sulindac, comprimate conținând 100-200 mg sulindac.

Clinoril (Merck Sharp and Dohme, Anglia), comprimate conținând 100-200 mg sulindac.

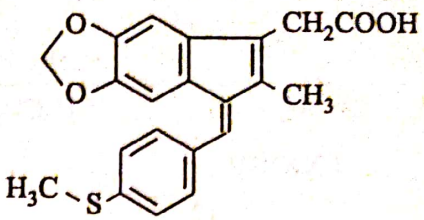
Cercetători brazilieni, în cadrul unui program de valorificare a produşilor naturali ca materii prime în vederea obținerii de substanțe medicamentoase, pornind de la safrol (XCIII) extras din uleiul de Sassafraz (Ocotea pretiosa) au obținut unii analogi ai medicamentului sulindac (acid (Z)-5,6-metilendioxi-2-metil-1-(p-metilsulfinilbenziliden)-3-indenilacetic) (XCIV) ca şi al produsului de metabolizare al acestuia (acid (Z)-2-metil-(5,6-metilendioxi)-1-(p-metiltiobenziliden)-3-indenilacetic (XCV) [6]:



XCIII



XCIV

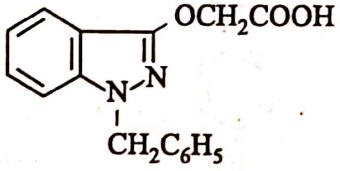


XCV

Profilul farmacologic al celor doi derivați (XCIV și XCV) este asemănător sulindacului și metabolitului său, se obțin cu randamente ridicate și sunt propuși utilizării terapeutice [6].

11.2.21. Bendazac (DCI) (XCVI)

▶ **Acid |(1-benzil-1H-indazol-3-il|oxi-acetic**

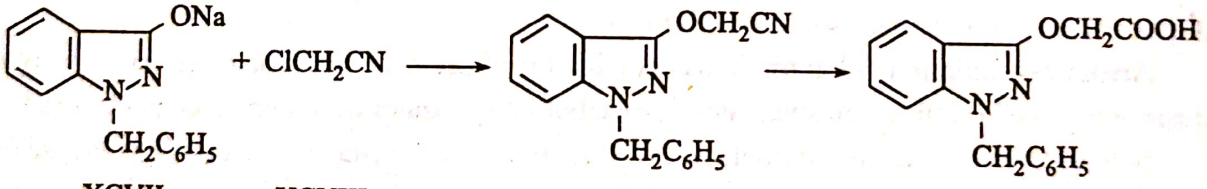


XCVI

Acid bendazolic

Sintetizat în 1967.

Sinteză: prin condensarea sării de sodiu a 1-benzil-3-hidroxi-indazolului (XCVII) cu cloroacetonitril (XCVIII) se obține (1-benzil-indazol-3-)-oxiacetonitrilul (XCIX); prin hidroliza acestuia prin fierbere în prezența HCl concentrat se obține acidul bendazolic (LCI):



XCVII XCVIII XCIX XCVI

Antiinflamator utilizat sub formă de unguent 1-3% în diferite afecțiuni dermatologice.

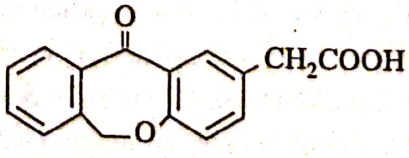
Produse farmaceutice:

Bendalina (Angelini, Italia);

Hubersil (Hubber, Spania).

11.2.22. Isoxepac (DCI) (C)

▶ **Acid 6,11-dihidro-11-oxodibenz |b,e|oxepin-2-acetic**

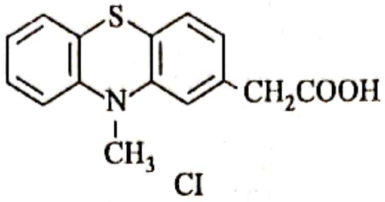


C

Analgezic și antiinflamator.

11.2.23. Acid metiazinic (DCI) (CI)

▶ **Acid 10-metilfenotiazin-2-acetic**



Sintetizat în 1968.

Pulbere cristalină cu p.t. 146°C, solubilă în acetonă, eter, cloroform.

Analgezic şi antiinflamator utilizat pe cale orală în doze de 125-250 mg de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

Metian (Spania).

Soripal (Belgia).

11.3. ACIZI ARIL SAU HETEROARILPROPIONICI

Primul reprezentant al acestei clase, medicamentul ibuprofen, a fost introdus în terapeutică în anul 1970.

Mecanismul de acţiune al derivaţilor din această clasă constă în inhibarea ciclooxigenazei [85] dar pot fi implicate şi alte mecanisme: inhibarea 15-lipoxigenazei sau a fosfolipazei A_2 [194].

Pentru exercitarea însuşirilor antiinflamatoare sunt necesare trei elemente structurale esenţiale [194]:

- gruparea carboxil;
- porţiunea hidrofobă cu caracter aromat;
- configuraţia S a atomului de carbon din restul de acid propionic.

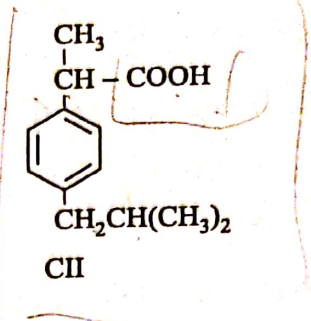
Dacă primele două elemente influenţează mai mult sau mai puţin activitatea antiinflamatoare, configuraţia sterică este esenţială deoarece s-a stabilit că:

- enantiomerii R nu inhibă ciclooxigenaza;
- în general enantiomerii R sunt tansformaţi în organism în enantiomerii S activi, dar sunt şi excepţii, această transformare fiind variabilă, în funcţie de individ, ca atare şi răspunsurile terapeutice sunt diferite. Se pesupune că această conversie se realizează prin intermediul tioesterului coenzimei A [194] la nivel hepatic şi renal. De aceea se fac eforturi pentru elaborarea unor metode de sinteză a acestor antiinflamatoare sub forma enantiomerului S bioactiv [74, 75, 85, 116, 135]. Până în prezent au fost comunicate asemnea metode selective de sinteză pentru medicamentele ibuprofen [74-75, 85], ketoprofen [74-75], naproxen [135], tepoxalin [116].

Scanned with OKEN Scanner

11.3.1. Ibuprofen (DCI) (FRX) (CII)

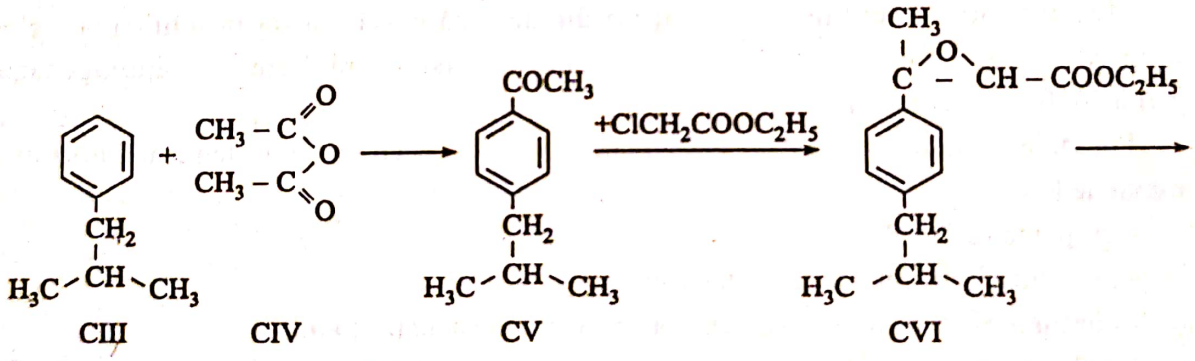
▶ **Acid α-metil-4-(2-metilpropil)fenil-acetic**



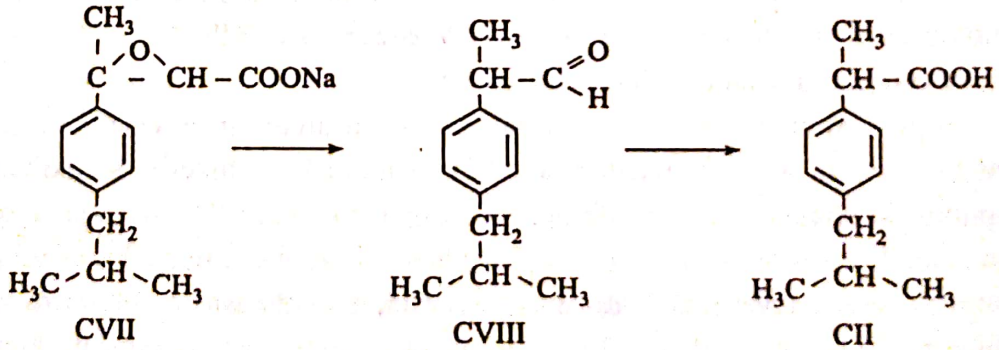
CII

Sintetizat în 1964.

Sinteză: prin acetilarea izobutilbenzenului (CIII) cu anhidridă acetică (CIV) la temperatura de aproximativ 0°C în mediu de diclormetan se obține p-izobutilacetofenona (CV) cu un randamnet de peste 85% și puritate 95%. Prin tratarea (CV) cu monocloracetatul de etil se obține esterul etilic al acidului 3-(4-izobutilfenil)-2,3-epoxibutiric (CVI) care se transformă apoi în sarea de sodiu (CVII) cu ajutorul izopropilatului de sodiu. Prin antrenarea cu vapori de apă surpaâncălziți a compusului (CVII) se pune în libertate 2-(4-izobutilfenil)-propionaldehida (CVIII) care se oxidează la acidul (CII) utilizând diferiți agenți de oxidare: permanganat, bicromat și oxid de argint în mediu acid sau alcalin, azotat de argint în mediu alcalin, clorit de sodiu în prezența acidului sulfamic, a ureei și acidului sulfuric [9]. Randamentele în compus (CII) ca și puritatea acestuia sunt influențate de natura agentului de oxidare [12-16]:



CIII CIV CV CVI



CVII CVIII CII

Pulbere cristalină cu p.t. 75-77°C, insolubilă în apă însă ușor solubilă în majoritatea solvenților organici, solubilă în soluții apoase de hidroxizi alcalini și carbonați.

Analgezic, antiinflamator și antipiretic, utilizat în calmarea durerilor ușoare și moderate postoperatorii, durerilor reumatice (spondilită anchilozantă, osteoartrită, artrită reumatoidă).

La 1,5-2 ore după administrarea per os a unor doze de 200, 300 și 400 mg ibuprofen se realizează o concentrație plasmatică cuprinsă între 11 și 25 μg/ml [33].

Scanned with OKEN Scanner

Biodisponibilitatea ibuprofenului a fost mult îmbunătățită prin prepararea unor sachete solubile conținând l-arginină [33].

Se administrează pe cale orală, inițial în doze de 1,2-1,8 g/zi repartizate în mai multe prize iar apoi doze de întreținere cuprinse între 0,6-1,2 g/zi.

Produse farmaceutice:

Artofen, compr. film., 400 mg, 200 mg (Teva, Israel);

Brufen (Boots, Anglia), comprimate conținând 200, 400 și 600 mg ibuprofen; sirop conținând 100 mg ibuprofen/5 ml;

Ibu-200, compr., 200 mg (Sifar Ilac, Turcia);

Ibuprofene, compr., 200 mg (Life Pharma, Italia);

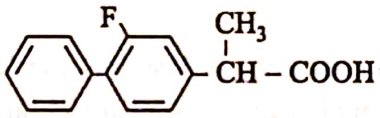
Paduden, drageuri, 200 mg, caps. 200 mg, supoz. 500 mg, unguent (Terapia, SC Antibiotice SA Iași, România);

Rupan, compr. 200 mg (Medochemie Limasol, Cipru).

Au fost obținute prodrug-uri ale ibuprofenului sub formă de esteri și amide [160] care se caracterizează printr-o toxicitate mai mică decât a compusului de bază.

11.3.2. Flurbiprofen (DCI) (CIX)

▶ **Acid 2-(2-fluoro-4-bifenilil)-propionic**



CIX

Sintetizat în 1968.

Pulbere cristalină cu p.t. 110-111°C, puțin solubilă în apă, dar solubilă în majoritatea solvenților organici.

Analgezic, antipiretic și antiinflamator, efectul terapeutic instalându-se după administrarea per os a unei doze unice cuprinse între 0,4 și 0,47 mg/kg; în aceste condiții concentrația plasmatică realizată este 1-3 μg/ml.

Comparativ cu ibuprofen, flurbiprofen este de 10 ori mai activ.

Se utilizează în afecțiuni reumatice în doze de 150-200 mg/zi, pe cale orală, repartizate în mai multe prize. Când este necesar se pot administra 300 mg/zi.

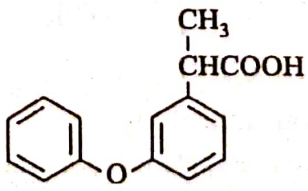
Produse farmaceutice:

Flurbiprofen, tablete;

Froben (Boots, Anglia), capsule conținând 200 mg flurbiprofen.

11.3.3. Fenoprofen (DCI) (CX)

▶ **Acid α-metil-3-fenoxifenilacetic**

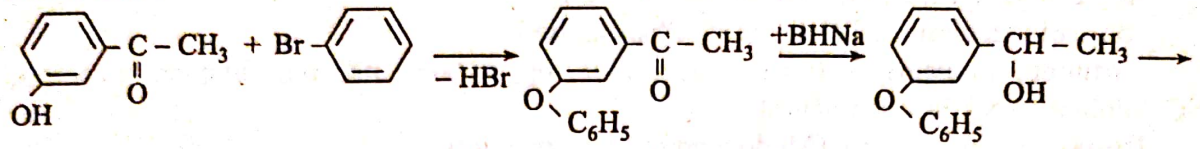


CX

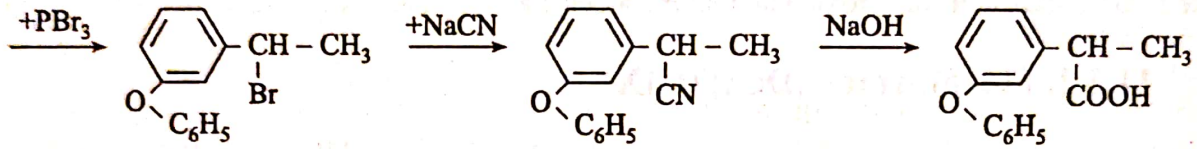
Sintetizat în 1970.

Scanned with OKEN Scanner

Sinteză: prin tratarea m-hidroxiacetofenonei (CXI) cu bromobenzen (CXII) în prezența K_2CO_3 anhidru se obține 3-fenoxiacetofenona (CXIII) care, prin reducere cu borohidrură de sodiu se transformă în aclool α-metil-3-fenoxibenzilic (CXIV). Prin reacționarea alcoolului (CXIV) cu PBr_3 în tetraclorură de carbon anhidră la temperatura de 0-5°C se obține bromura de α-metil-3-fenoxibenzil (CXV) care se solvă în DMSO şi se tratează cu cianură de sodiu, obținându-se 2-(3-fenoxifenil)propionitrilul (CXVI). Prin hidroliza acestui nitril cu o soluție alcoolică de NaOH se formează acidul 2-(3-fenoxifenil)-propionic (CX) sub forma unui ulei vâscos cu randament 84 %. Se transformă apoi în sare de calciu:



CXI CXII CXIII CXIV



CXV CXVI CX

Sub formă de sare de calciu este o pulbere cristalină, albă, puțin solubilă în apă. Se conservă ferit de lumină.

Analgezic, antiinflamator şi antipiretic utilizat în durerile uşoare şi moderate din afecțiunile reumatismale (spondilită anchilozantă, osteoartrită, artrită reumatoidă) pe cale orală, în doze de 200 mg de trei ori/zi.

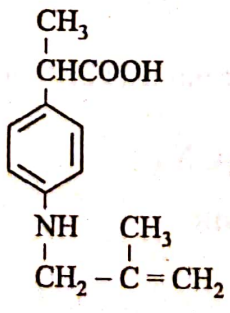
Ca antireumatic se poate utiliza în doze de 300-600 mg de trei-patru ori/zi fără a se depăşi 3-3,2 g/zi.

Produse farmaceutice:

Fenoprofen , comprimate.

11.3.4. Alminoprofen (DCI) (CXVII)

▶ Acid-2-(p-metilalilaminofenil)-propionic



CXVII

Pulbere cristalină din cliclohexan, p.t. 107°C.

Antiinflamator utilizat în tratarea reumatismului în doze de 900 mg/zi pe cale orală.

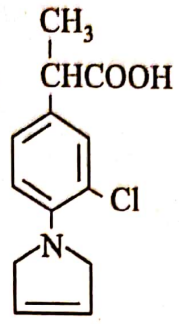
Produse farmaceutice:

Minalfene (Bouchara, Franța).

Scanned with OKEN Scanner

11.3.5. Pirprofen (DCI) (CXVIII)

▶ **Acid 3-cloro-4-(2,5-dihidro-1H-pirol-1-il)-α-metilfenialcetic**



CXVIII

Sintetizat în 1972.

Pulbere cristalină cu p.t. 98-100°C.

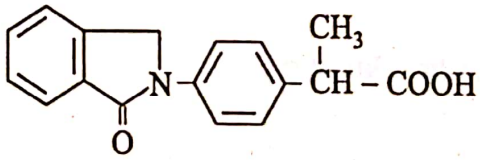
Analgezic şi antiinflamator utilizat în afecţiuni reumatismale, pe cale orală în doze de 600-800 mg/zi repartizate în mai multe prize.

Produse farmaceutice:

Rangasil (Cuba, Franţa).

11.3.6. Indoprofen (DCI) (CXIX)

▶ **Acid 4-(1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindol-2-il)-α-metilfenilacetic**



CXIX

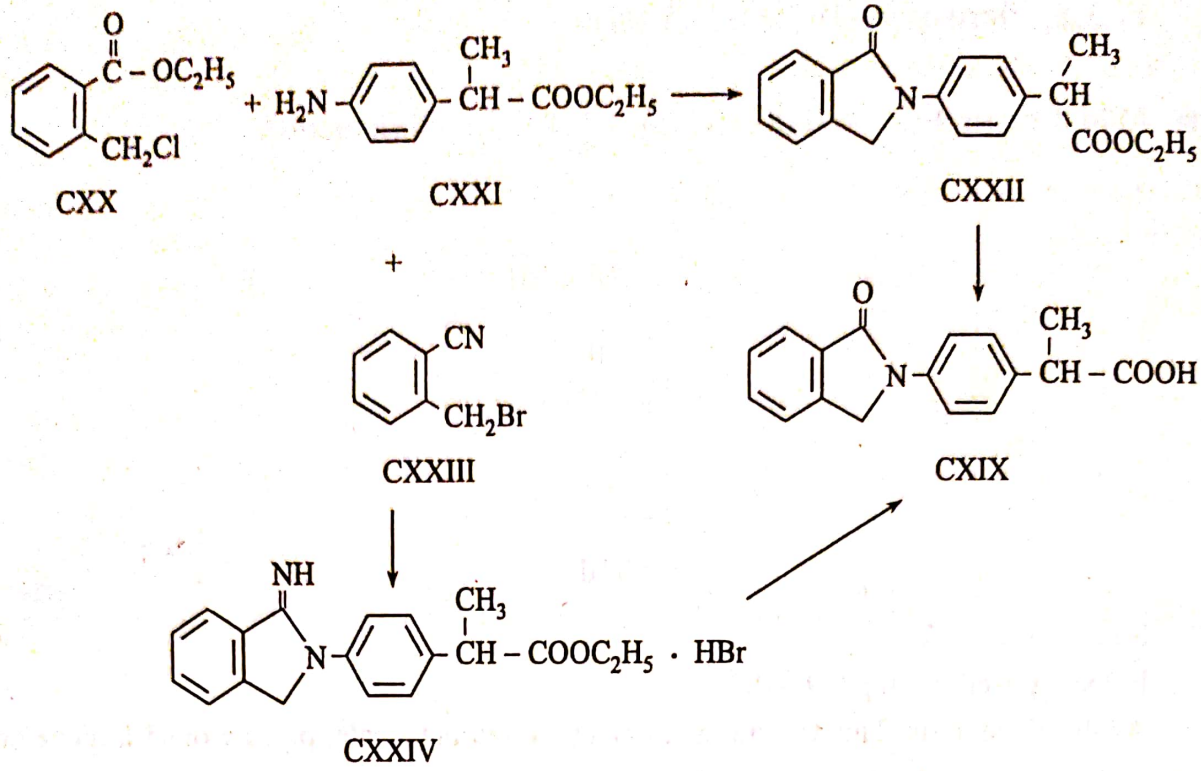
Sintetizat în 1971.

Se poate obţine prin două metode:

A: reacţionarea 2-clorometilbenzoatului de etil (CXX) cu α-(4-aminofenil)propionat de etil (CXXI), când rezultă α-|4-(1-oxo-izoindolino)-fenil|-propionat de etil (CXXII) prin a cărui hidroliză se obţine indoprofen;

B: reacţionarea bromurii de o-cianobenzil (CXXIII) cu p-amino-(α-metil)-fenilacetat de etil (CXXI) în etanol 99,9% conduce la formarea intermediarului 1-imino-2-(p-|(α-metil)carboetoximetil|fenil)-izoindolina bromhidrat (CXXIV) cu p.t. 203-204°C, randament 92%. Prin tratarea acestui intermediar cu K_2CO_3 în mediu de etanol 95%, refluxare timp de 18 ore, îndepărtarea etanolului prin distilare şi acidulare cu HCl 8% se obţine indoprofen cu p.t. 213-214°C, randament 85%:

Scanned with OKEN Scanner



Pulbere cristalină cu p.t. 213-214°C.

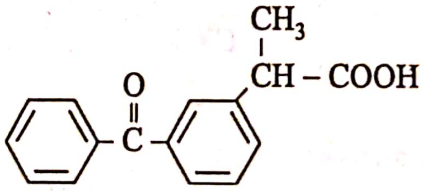
Ca spectru al acțiunii antiinflamatoare se apropie de indometacină însă este mai puțin toxic, mai bine tolerat iar în unele cazuri mai eficient [165].

În mecanismul de acțiune pe lângă inhibarea biosintezei de PG manifestă însuşiri antibradikininice [165].

Analgezic şi antiinflamator, eliminat din terapie datorită carcinogenității.

11.3.7. Ketoprofen (DCI) (CXXV)

▶ **Acid 3-benzoil-α-metilfenilacetic**

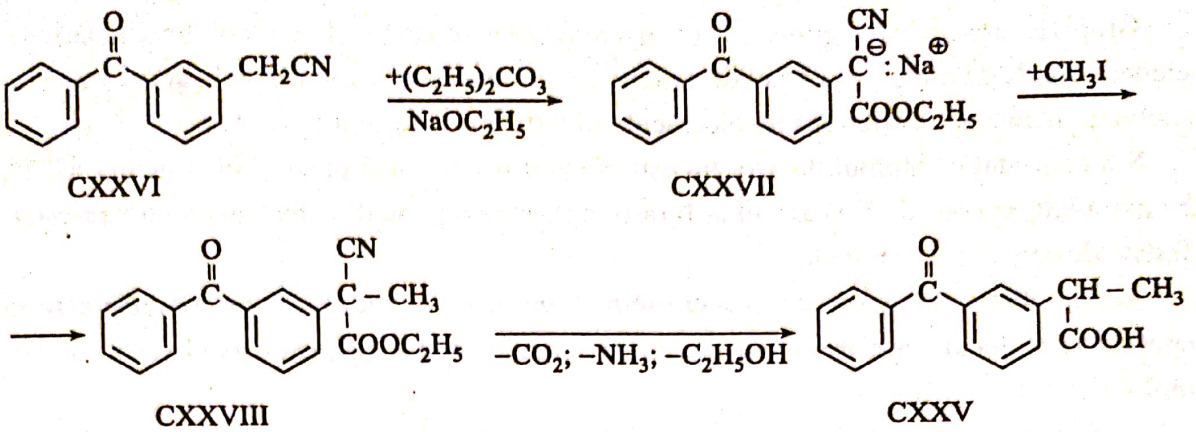


CXXV

Sintetizat în 1971.

Sinteză: prin tratarea (3-benzoilfenil)acetonitrilului (CXXVI) cu carbonat de etil în prezența etoxidului de sodiu se obține derivatul sodat corespunzător (CXXVII) care se condensează cu iodură de metil în etanol absolut şi se transformă în metil-(3-benzoilfenil)-cianoacetat de etil (CXXVIII). Prin hidroliza grupării nitril din structura acestui intermediar are loc obținerea acidului corespunzător care se decarboxilează; concomitent are loc hidroliza grupării ester, obținându-se (CXXV):

Scanned with OKEN Scanner



CXXVI CXXVII CXXVIII CXXV

Pulbere cristalină cu p.t. 94°C, solubilă în eter, alcool, acetonă, cloroform, DMF, acetat de etil; puțin solubilă în apă.

Analgezic, antiinflamator și antipiretic utilizat în afecțiuni reumatismale (spondilită anchilozantă, osteoartrită și artrită reumatoidă), dureri ușoare și medii, cum ar fi dismenoreea, pe cale orală în doze de 50-100 mg de două ori/zi, în timpul mesei.

Se mai poate administra sub formă de supozitoare sau local.

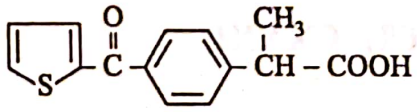
Produse farmaceutice:

***Ketoprofen** compr. film., 50 mg, 100 mg; supoz. 100 mg (C.T. Arzneimittel, Germania);

Orudis (May and Baker, Anglia), capsule conținând 50 mg și 100 mg Ketoprofen și supozitoare conținând 100 mg Ketoprofen.

11.3.8. Suprofen (DCI) (CXXIX)

▶ **Acid α-metil-4-(2-tienilcarbonil)-fenilacetic**



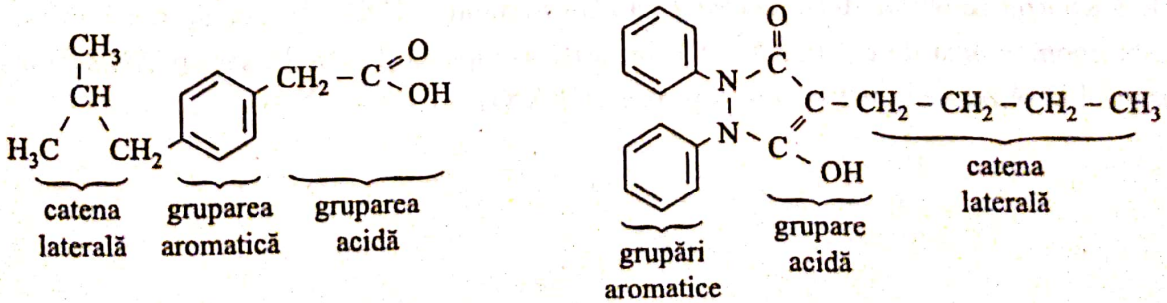
CXXIX

Pulbere microcristalină albă, cu tentă gălbuie, p.t. 118-125°C, ușor solubilă în metanol, etanol, cloroform, acetonă, polietilenglicol și NaOH 1N; solubilă în eter, puțin solubilă în NaOH 0,1N, foarte puțin solubilă în apă, practic insolubilă în HCl 1N și n-hexan [38, 182].

Analgezic, antipiretic și antiinflamator. Activitatea antipiretică este de 8-10 ori mai mare ca a fenilbutazonei și aspirinei [31, 69].

Datorită efectelor secundare renale a fost retras din terapeutică.

Examinându-se structura chimică a mai multor tipuri de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (MAN) se poate constata că au câteva elemente structurale comune: o secvență aromatică planară, o grupare acidă și o catenă alifatică laterală (Exemplu: medicamentele ibufenac și fenilbutazonă):

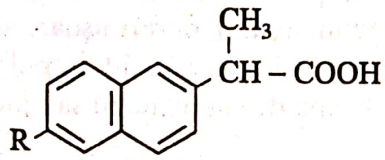


Gruparea aromatică şi gruparea cu caracter acid sunt probabil necesare unei legări eficiente a MAN de proteine la locul de acţiune iar catena laterală contribuie la ajustarea volumului moleculei şi distribuirea medicamentului între apă şi ţesuturile grase.

S-a constatat că atomul de azot nu este absolut necesar a fi prezent în structura MAN, ba mai mult, se consideră că azotul ar fi răspunzător de o parte din efectele secundare manifestate de aceste medicamente.

Aceste observaţii au constituit premisele obţinerii prin sinteză a unor compuşi care să conţină în moleculă cele trei elemente de bază enunţate mai sus, excluzând prezenţa atomului de azot.

Au fost sintetizaţi şi studiaţi pentru însuşirile analgezice şi antiinflamatoare peste 200 compuşi, dintre care au atras atenţia unii derivaţi cu nucleu naftalenic de forma:

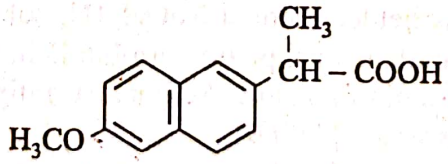


CXXX

Natura radicalului (R) ca şi poziţia acestuia pe nucleul naftalenic influenţează esenţial însuşirile antiinflamatoare. Cei mai activi sunt derivaţii în care **R = CH_3O –, CH_3S –** sau **CH_3 –**, primii doi manifestând însuşiri antiinflamatoare de 11 ori mai puternice decât fenilbutazona. Compusul în care R = CH_3O- a fost introdus în terapeutică sub numele de naproxen [54].

11.3.9. Naproxen (DCI) (CXXXI)

▶ Acid 6-metoxi-α-metil-2-naftalen-acetic

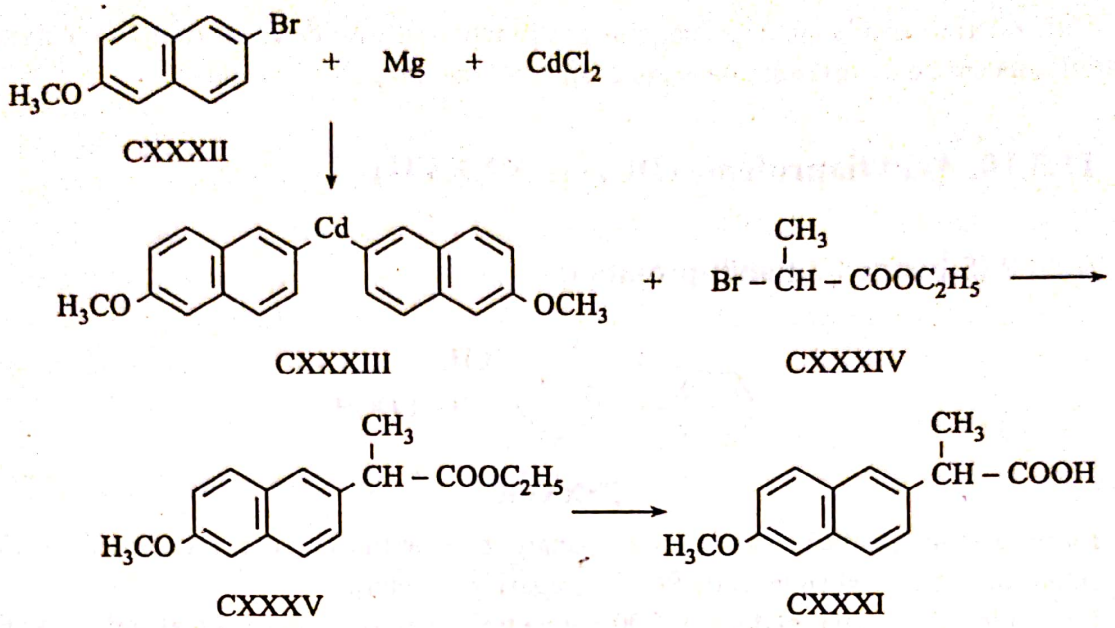


CXXXI

Sinteză:

Prin tratarea 2-bromo-6-metoxi-naftalinei (CXXXII) cu clorură de cadmiu în prezenţă de magneziu se obţine di-(6-metoxi-2-naftil)-cadmium (CXXXIII); acesta, reacţionând cu 2-bromopropionat de etil (CXXXIV) formează compusul de condensare (CXXXV) care, supus hidrolizei, se transformă în naproxen (CXXXI):

Scanned with OKEN Scanner



Pulbere cristalină cu p.t. 155,3°C, fără gust şi miros, insolubilă în apă, solubilă în alcool 1:25, în cloroform 1:15, în eter 1:40 iar în alcool metilic 1:20. Se conservă ferit de lumină.

Antiinflamator, analgezic şi antipiretic de înaltă eficacitate la administrare per os. În experimente efectuate pe şobolan, comparativ cu aspirina, activitatea antiinflamatoare este de 55 ori mai intensă iar cea analgezică de 7 ori [54].

La administrare per os se absoarbe rapid şi complet, timpul de înjumătățire la om fiind de 14 ore.

Eliminarea se face prin urină în proporție de 99 % [24].

Acțiunea antiinflamatoare în poliartrite s-ar datora inhibării endonucleazei [2].

Este activ în tratarea artritei reumatoide, poliartritei cronice, artrozei, osteoartrozei, mai eficient şi mai puțin toxic decât indometacina [97].

Se administrează în doze de 500-1000 mg/zi repartizate în două prize.

Produse farmaceutice:

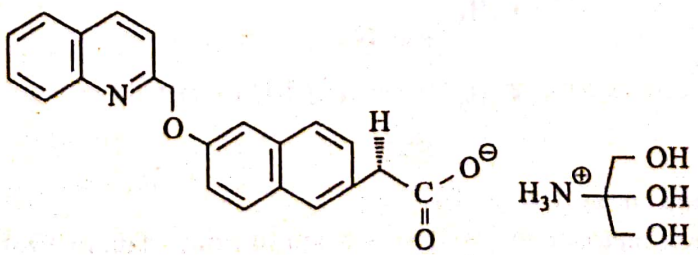
Laraflex (Lagap, Anglia), comprimate conținând 250 şi 500 mg narpoxen;

*__Napren__, compr. 250 mg, supoz. 500 mg (Ilsan Ilac, Turcia);

*__Naprosyn__, supoz. 500 mg, suspensie 125 mg/5 ml, compr. 250 mg (KRKA, Slovenia);

Naprosyn (Syntex, Anglia), comprimate conținând 250 şi 500 mg naproxen.

Prin înlocuirea radicalului metil din structura naproxenului cu radicalul 2-chinolinilmetil se obține compusul Wy-50295 (sarea acidului S-(+)-α-metil-6-(2-chinolinilmetoxi)-2-naftalenacetic cu 2-hidroxi-1,1-bis-(hidroximetil)-etliamina (CXXXVI) care pe lângă acțiunea de inhibare a ciclooxigenazei devine şi inhibitor selectiv al 5-lipoxigenazei [72, 117, 118, 160]:

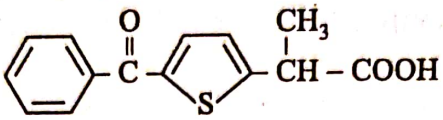


CXXXVI

Unii esteri şi amide ale naproxenului pot funcţiona ca prodrug-uri păstrând activitatea antiinflamatoare a compusului de origine dar fiind mai puţin toxici [160].

11.3.10. Acid tiaprofenic (DCI) (CXXXVII)

▶ **Acid 2-(5-benzoil-2-tienil)-propionic**

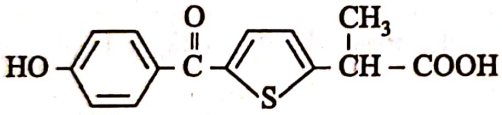


CXXXVII

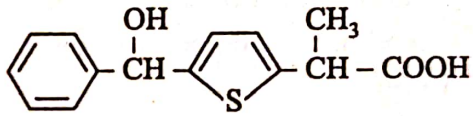
Introdus în terapeutică ca antireumatic, analgezic şi antiinflamator în Germania în 1981.

Inhibitor puternic al sintezei de PG şi agregării plachetare.

La administrare orală, în doze de 200 mg de trei ori/zi, se realizează o absorbţie orală de aproximativ 100 %, nivel plasmatic 10-20 μg/ml, timp de înjumătăţire 1,07 ore, fixare de proteinele plasmatice 98 % şi eliminare urinară 58 %. În organism se metabolizează prin hidroxilarea nucleului fenil la compusul (CXXXVIII) şi reducerea funcţiei cetonice la compusul (CXXXIX) [102]:



CXXXVIII



CXXXIX

Se utilizează ca analgezic, antiinflamator şi antipiretic în afecţiuni reumatismale (spondilită anchilozantă, osteoartrite, artrite reumatoide) în doze de 600 mg/zi repartizate în două, trei prize.

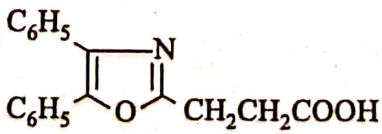
Efectele secundare ale acidului tiaprofenic se manifestă prin eritem, urticarie, febră şi se datoresc potenţialului fototoxic a acestui medicament [25].

Produse farmaceutice:

*Surgam (Roussel, Anglia), capsule şi comprimate conţinând 200 şi 300 mg acid tiaprofenic.

11.3.11. Oxaprozin (DCI) (CXL)

▶ **Acid 4,5-difenil-2-oxazolopropionic**



CXL

Pulbere cristalină cu p.t. 160,5 - 161,5°C.

Însuşirile antiinflamatoare au fost descrise pentru prima dată în 1968.

Scanned with OKEN Scanner

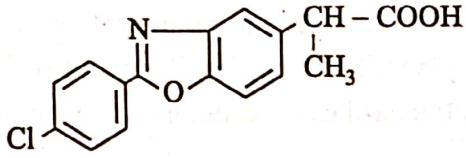
Antiinflamator activ în afecțiuni reumatismale, prezentând proprietăți iritante gastrice minime și un timp de înjumătățire cuprins între 40-50 ore; această ultimă proprietate permite administrarea într-o doză unică pe zi.

Într-un studiu comparativ cu indometacina și acidul acetilsalicilic efectuat pe 8 voluntari sănătoși (bărbați) utilizându-se oxaprozin în doze de 600 și 1.200 mg echivalente terapeutic cu 50 mg indometacin și 1.000 mg acid acetilsalicilic, rezultatele au evidențiat efecte iritante gastrice minime pentru oxaprozin.

Analgezic și antiinflamator utilizat pe cale orală în doză unică de 1,2 g/zi în tratarea osteoartritei și a artritei reumatoide.

11.3.12. Benoxaprofen (DCI) (CXLI)

▶ **Acid 2-(4-clorofenil)-α-metil-5-benzoxazolacetic**



CXLI

Sintetizat în 1973.

Pulbere crem cu p.t. 189-190°C.

Analgezic, antiinflamator și antipiretic cu bune rezultate la administrare orală în artrita reumatoidă și osteoartrită. Datorită efectelor secundare a fost retras din terapeutică.

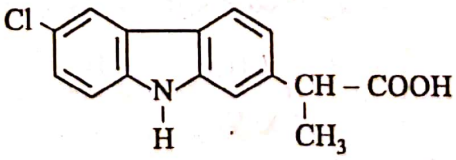
Produse farmaceutice:

Opren (Dista, Anglia);

Oraflex (Llly, SUA).

11.3.13. Carprofen (DCI) (CXLII)

▶ **Acid 6-cloro-α-metil-9H-carbazol-2-acetic**



CXLII

Sintetizat în 1974.

Pulbere cristalină cu p.t. 197-198°C.

Se utilizează ca antiinflamator, la administrare orală în doze uzuale de 150-300 mg/zi.

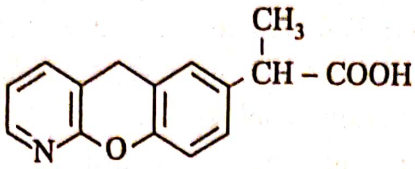
Produse farmaceutice:

Imadyl (Roche, Germania, Elveția).

Scanned with OKEN Scanner

11.3.14. Pranoprofen (DCI) (CXLIII)

▶ **Acid α-metil-5H-|1|benzopirano|2,3-b|piridin-7-acetic**



CXLIII

Sintetizat în 1974.

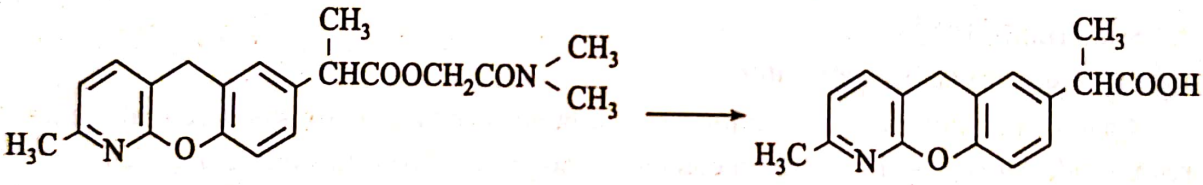
Pulbere cristalină cu p.t. 182-183°C.

Antiinflamator utilizat pe cale orală în doze de 75 mg de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

Niflan (Japonia).

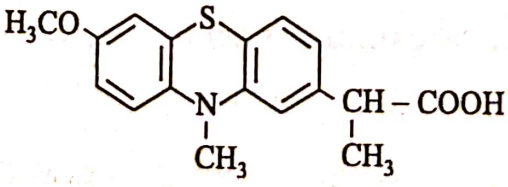
Asemănător din punct de vedere chimic pranoprofenului, N,N-dimetilcarbamoilmetil α,2-dimetil-5H-1-/1/-benzopirano/2.3/b/-piridin-7-acetatul (CXLIV) este un nou antiinflamator nesteroidian care funcționează ca prodrug, în organism metabolizându-se în derivatul (CXLV) [187]:



CXLIV CXLV

11.3.15. Acid protizinic (DCI)(CXLVI)

▶ **Acid 2-(7-metoxi-10-metil-2-fenotiazinil)propinonic**



CXLVI

Pulbere cristalină cu p.t. 124-125°C.

Analgezic și antiinflamator utilizat în afecțiuni reumatismale pe cale orală în doze de 600-800 mg/zi, repartizate în mai multe prize.

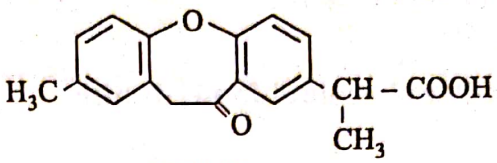
Produse farmaceutice:

Pirocrid (Théraplix, Franța).

Scanned with OKEN Scanner

11.3.16. Bermoprofen (DCI) (CXLVII)

▶ **Acid 2|8-metil-10,11-dihidro-11-oxodibenz|b,f|oxepin-2-il|propionic**

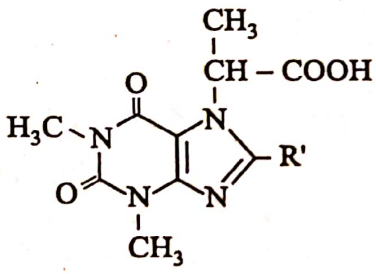


CXLVII

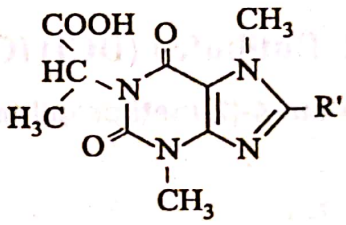
Analgezic, antipiretic şi antiinflamator sintetizat în 1982 în Japonia [123].

Se remarcă prin proprietăţile sale antipiretice deosebit de pronunţate. Acţiunea antiinflamatoare este superioară indometacinei iar cea analgezică este asemănătoare acesteia [121].

Au fost sintetizaţi derivaţi ai acidului 2-R-propionic de forma (CXLVIII) şi (CXLIX) în care R sunt radicali metilxantinici substituiţi în poziţia 8 [40, 41, 45]. Unii dintre aceştia prezintă proprietăţi antiinflamatoare comparabile cu ale indometacinei în plus sunt mult mai puţin toxici.



CXLVIII



CXLIX

Corelarea structurii chimice cu însuşirile farmaco-toxicologice a permis stabilirea următoarelor concluzii:

- însuşirile antiinflamatoare nu sunt influenţate esenţial de poziţia radicalului 2-propionil pe nucleul metilxantinic;
- în cazul esterilor acizilor (CXLVIII) şi (CXLIX) volumul radicalului alcoolic influenţează semnificativ proprietăţile antiinflamatoare, cei mai activi fiind compuşii în care numărul de atomi de carbon este mic (metil, etil, propil, izopropil);
- în exercitarea efectului antiinflamator este importantă şi natura substituentului din poziţia 8;
- dintre sărurile anorganice ale acizilor (CXLVIII) şi (CXLIX) cele mai pronunţate însuşiri antiinflamatoare prezintă derivaţii în care cationul este ionul zinc; în cazul sărurilor organice activitate maximă prezintă derivaţii cu imidazol.

Ca mecanism al acţiunii antiinflamatoare a acestor derivaţi pot fi lute în considerare trei ipoteze:

a) blocarea receptorilor adenozinici, fapt probabil datorat structurii lor xantinice;

b) reducerea formării de radicali liberi;

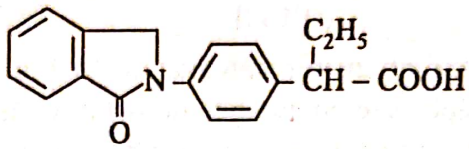
c) influenţarea formării de eicosanoizi.

Scanned with OKEN Scanner

11.4. DERIVAȚI AI ACIDULUI BUTIRIC

11.4.1. Indobufen (DCI) (CL)

▶ **(±)-Acid-2-|p-(1-oxo-2-isoindolinil)fenil|-butiric**



CL

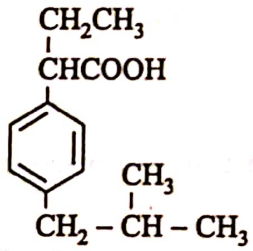
Inhibitor al agregării plachetare, utilizat în diferite afecțiuni trombotice în doze de 200-400 mg/zi, pe cale orală sau parenteral.

Produse farmaceutice:

Ibustrin (Carlo Erba, Italia).

11.4.2. Butibufen (DCI) (CLI)

▶ **Acid α-etil-4-(2-metilpropil)fenilacetic**



CLI

Sintetizat în 1976.

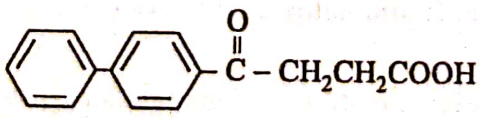
Antiinflamator administrat sub formă de sare de sodiu în afecțiuni reumatismale.

Produse farmaceutice:

Butilopan (Juste, Spania)

11.4.3. Fenbufen (DCI) (CLII)

▶ **Acid γ-oxo-|1,1'-bifenil|-4-butanoic**

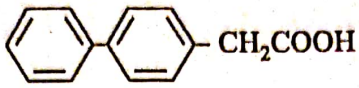


CLII

Sintetizat în 1936, evaluat farmacologic și clinic în 1980.

Pulbere cristalină cu p.t. 185-187°C.

Antiinflamator și analgezic puternic care își datorează acțiunea metabolitului său principal - acidul 4-bifenilacetic (CLIII):



CLIII

Faptul că fenbufenul nu induce iritație gastrică se poate explica numai prin aceea că acidul 4-bifenilacetic nu este în contact direct cu tractul gastro-intestinal.

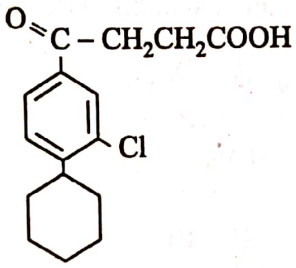
Utilizat în afecțiuni reumatismale (artrită reumatoidă și osteoartroză), pe cale orală, în doze de 900 mg/zi.

Produse farmaceutice:

Lederfen (Lederle, Anglia), capsule și comprimate conținând 300 și 450 mg fenbufen.

11.4.4. Acid bucloxic (DCI) (CLIV)

▶ Acid 3-cloro-4-ciclohexil-α-oxobenzenbutanoic

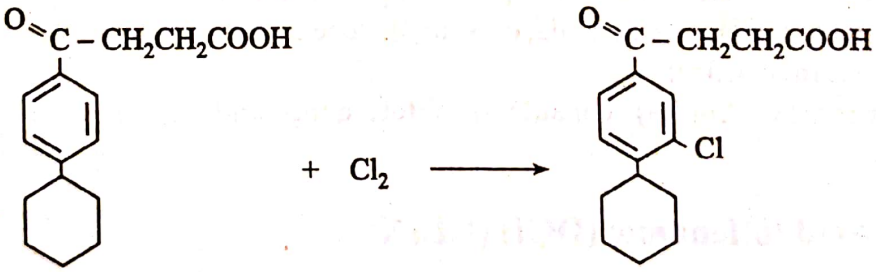


CLIV

Sintetizat în 1970.

Pulbere cristalină cu p.t. 163°C.

Sinteză: clorurarea acidului 4-(4'-ciclohexilfenil)-4-ceto-n-butiric (CLV) cu clor lichid în clorură de metilen:



CLV CLIV

Analgezic, antiinflamator și antipiretic utilizat sub formă de sare de calciu în afecțiuni inflamatoare, pe cale orală în doze de 400 mg de două-trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

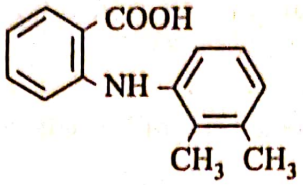
Esfar (Midy, Franța).

Scanned with OKEN Scanner

11.5. DERIVAȚI AI ACIDULUI ANTRANILIC

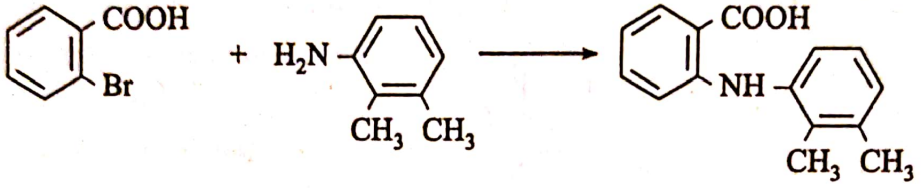
11.5.1. Acid mefenamic (DCI) (CLVI)

▶ **Acid N-(2,3-xilil)antranilic**



CLVI

Sinteză: reacționarea o-bromobenzoatului de potasiu (CLVII) cu 2,3-dimetilanilina (CLVIII) în prezența N-etil-morfolinei și acetatului de cupru:



CLVII CLVIII CLVI

Pulbere cristalină cu p.t. 230-231°C solubilă în soluții de alcalii.

Sarea de sodiu este o pulbere albă solubilă în apă 5 g %.

Este primul derivat din această serie cu proprietăți analgezice, antiinflamatoare, antipiretice, urmat apoi de numeroși alți compuși.

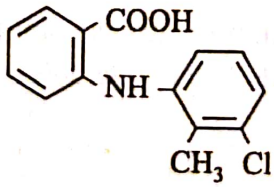
Acidul mefenamic acționează ca inhibitor al protaglandin-sintetazei și se utilizează în dureri ușoare și moderate (dureri de cap, dureri postoperatorii și postpartum, dismenoree) sau în artrită reumatoidă, pe cale orală, obișnuit în doze de 500 mg de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

Ponstan (Parke, Anglia), capsule și tablete conținând 250 mg sau 500 mg acid mefenamic.

11.5.2. Acid tolfenamic (DCI) (CLIX)

▶ **Acid 2-|(3-cloro-2-metilfenil)amino|benzoic**



CLIX

Pulbere cristalină cu p.t. 207-207,5°C.

Derivat al acidului antranilic asemănător structural acizilor mefenamic și flufenamic, sintetizat prima dată în Danemarca.

Acțiunea antiinflamatoare este egală cu a fenilbutazonei dar mai puternică decât a acizilor flufenamic și mefenamic.

Acțiunea analgezică este aproximativ egală cu a acidului mefenamic și mai puternică decât a acidului flufenamic și a fenilbutazonei.

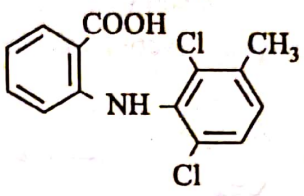
Scanned with OKEN Scanner

Studiat comparativ cu oxifenbutazona în tratarea reacțiilor locale apărute în urma telecobaltoterapiei unor cancere din regiunea pelviană o perioadă mai lungă de timp, acidul tolfenamic s-a remarcat prin lipsa efectelor secundare gastrice şi hetamologice [99].

În afecțiunile reumatismale se utilizează pe cale orală în doze de 100-200 mg de trei ori/zi.

11.5.3. Acid meclofenamic (DCI) (CLX)

▶ **Acid 2-|(2,6-dicloro-3-metilfenil)amino|benzoic**



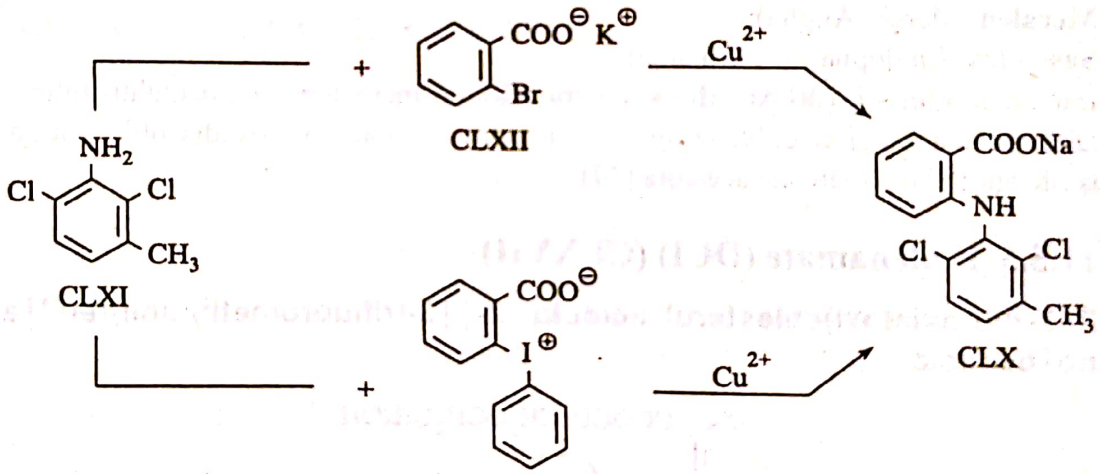
CLX

Sintetizat în 1963.

Se poate prepara prin două metode [38,95]:

A. tratarea 2,6-dicloro-3-metilanilinei (CLXI) cu 2-bromobenzoat de potasiu (CLXII) în prezența 4-etilmorfolinei şi acetatului de cupru anhidru. Randament mic (9,2 %);

B. reacționarea (CLXI) cu sarea de feniliodoniu (CLXIII) în prezența acetatului de cupru; randament 70 %:



CLXII CLXI CLXIII CLX

Cristale de culoare albă cu p.t. 255,5-257,5°C, solubile în apă 0,03 mg/ml, în hidroxid de sodiu 0,1 N, 28 mg/ml iar pH-ul soluției apoase saturate este 6,9.

Sarea de sodiu prezintă p.t. 289-291°C, este solubilă în apă 15 mg/ml; pH 8,7.

Antiinflamator nesteroidan; inhibă sinteza de PG prin blocarea ciclooxigenazei. De curând s-a stabilit că antagonizează direct acțiunea PG asupra receptorilor. În plus inhibă lipoxigeneza şi ca urmare scade sinteza de leucotriene-mediatori cunoscuți ai procesului inflamator [109].

Se utilizează în doze de 50-100 mg în tratarea artritelor reumatoide acute şi cronice.

Cele mai importante efecte secundare sunt de ordin digestiv.

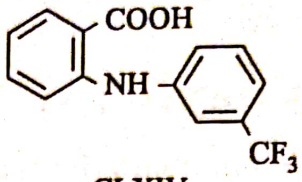
Produse farmaceutice:

Meclomen (Elveția, SUA).

Scanned with OKEN Scanner

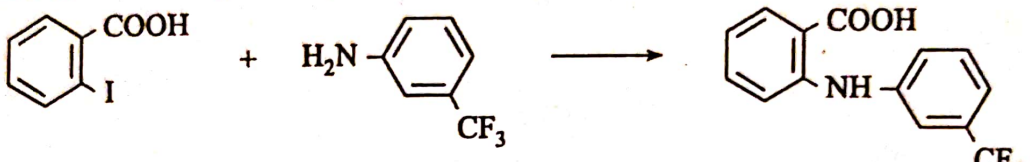
11.5.4. Acid flufenamic (DCI) (CLXIV)

▶ **Acid 2-[[3-(trifluorometil)fenil]-aminobenzoic**



CLXIV

Sintetizat de Wilkinson în 1948 prin reacționarea acidului o-iodobenzoic (CLXV) cu m-trifluorometilanilina (CLXVI):



CLXV CLXVI CLXIV

Pulbere cristalină cu p.t. 125°C.

Analgezic, antipiretic și antiinflamator utilizat pe cale orală în tratarea unor afecțiuni reumatismale, în doze de 400-600 mg/zi repartizate în mai multe prize.

Produse farmaceutice:

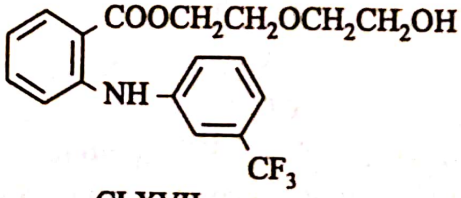
Meralen (Merell, Anglia);

Sastridex (Lindopharm, Germania).

Înlocuirea grupării carboxil din structura acidului meclofenamic, acidului flufenamic, acidului mefenamic și acidului niflumic cu gruparea 2-tion-1,3,4-oxadiazolil nu modifică însușirile antiinflamatoare ale acestora [27].

11.5.5. Etofenamate (DCI) (CLXVII)

▶ **2-(2-Hidroxietoxi)etilesterul acidului 2-[[3-trifluorometil)fenil)fenil]-amino]benzoic**



CLXVII

Sintetizat în 1971.

Ulei vâscos de culoare galbenă, cu p.f. 130-135°C, termolabil la 180°C. Este solubil în alcooli inferiori, acetat de etil, acetonă, cloroform, eter, benzen. Solubilitatea în apă la 22°C este 0,16 mg/100 ml.

Analgezic și antiinflamator [86] utilizat sub formă de unguent în concentrații de 5 și 10% în tratarea durerilor reumatice și musculare.

Produse farmaceutice:

Etogel, gel 5% (KRKA, Slovenia);

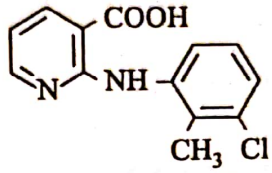
Rheumon (Bayer, Germania).

Scanned with OKEN Scanner

11.6. DERIVAȚI AI ACIDULUI 2-AMINO-PIRIDIN-3-CARBOXILIC

11.6.1. Clonixin (DCI) (CLXVIII)

▶ **Acid 2-(3-cloro-o-toluidino)nicotinic**



CLXVIII

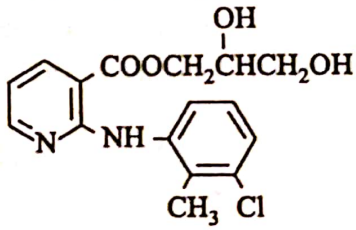
Analgezic, antiinflamator și antipiretic utilizat sub formă de sare cu lizina în doze de 250 mg de patru ori/zi.

Produse farmaceutice:

Dolalgial (Pharmainvesti, Spania).

11.6.2. Clonixeril (DCI) (CLXIX)

▶ **2,3-Dihidroxipropilesterul acidului 2-(3-cloro-o-toluidino)-nicotinic**

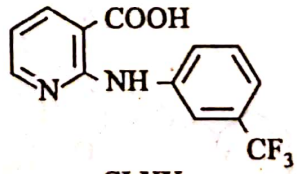


CLXIX

Ester ale clonixinei cu glicerina utilizat ca analgezic și antiinflamator.

11.6.3. Acid niflumic (DCI) (CLXX)

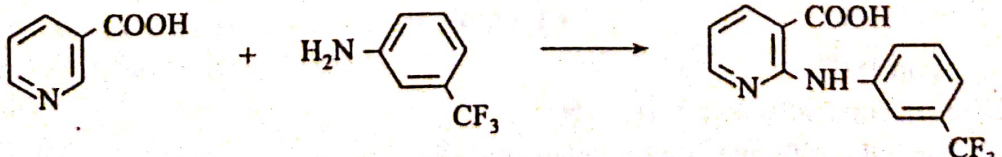
▶ **Acid 2-[[3-(trifluorometil)fenil]-amino]-3-piridincarboxilic**



CLXX

Sintetizat în 1967 de Boissier [18,19].

Se obține prin încălzirea la 140°C a unui amestec format din acid nicotinic (CLXXI), m-trifluorometilanilina (CLXXII) și iodură de potasiu:



CLXXI CLXXII CLXX

Pulbere cristalină cu p.t. 204°C.

Analgezic şi antiinflamator utilizat pe cale orală în doze de 250 mg de trei ori/zi în tratarea unor afecţiuni reumatismale [186].

Se poate utiliza şi extern sub formă de unguent 3 %.

Produse farmaceutice:

Actol (Holphar, Germania);

*__Donalgin__, caps. 250 mg (Gedeon Richter, Ungaria);

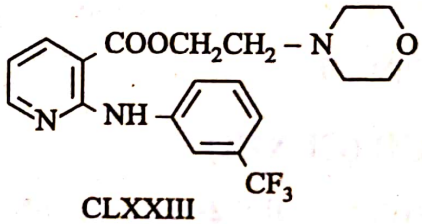
Flunir (Oberlin, Franţa);

Nifluril (Franţa, Elveţia);

*__Novopone__, caps., 250 mg (Santa, Grecia).

11.6.4. Morniflumat (DCI) (CLXXIII)

▶ **2-Morfolinoetil-2-(α,α,α-trifluoro-m-toluidino)-nicotinat.**



CLXXIII

Din punct de vedere chimic este morfolinoetilesterul acidului niflumic utilizat ca analgezic şi antiinflamator pe cale orală în doze de 250 mg de trei ori/zi sau sub formă de supozitoare.

Produse farmaceutice:

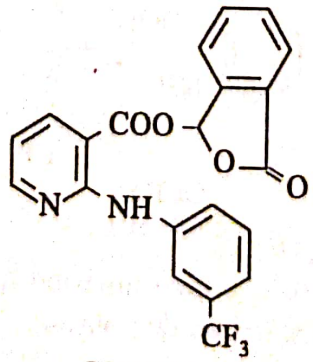
Actol;

Niflam;

Nifluril.

11.6.5. Tolniflumat (CLXXIV)

▶ **2-(3-Trifluorometilanilino)-nicotinat de ftalidil**



CLXXIV

Sintetizat în 1979.

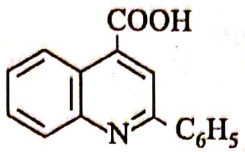
Pulbere cristalină albă cu p.t. 165-166°C.

Ester al acidului niflumic cu proprietăţi antiinflamatoare şi analgezice.

11. 7. DERIVAȚI AI CHINOLINEI

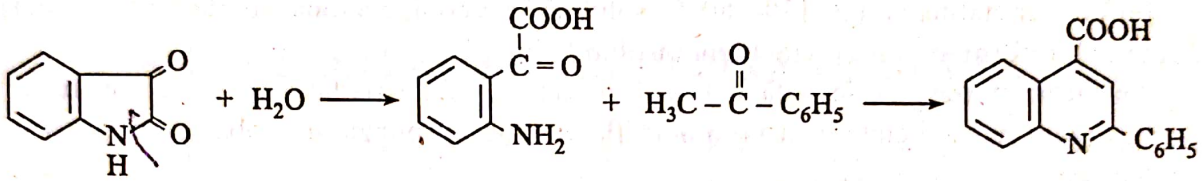
11.7.1. Cinchophen (DCI) (CLXXV)

▶ **Acid 2-fenil-4-chinolincarboxilic**



CLXXV

Sintetizat în 1882 de Pfitzinger prin tratarea isatinei (CLXXVI) cu acetofenona (CLXXVIII) în mediu alcalin, prin intermediul acidului isatinic (CLXXVII) rezultat în urma hidolizei isatinei:

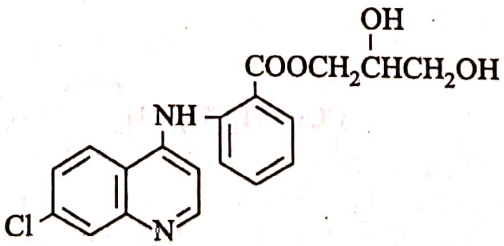


CLXXVI CLXXVII CLXXVIII CLXXV

Pulbere cristalină cu p.t. 213-216°C, sensibilă la acțiunea luminii, insolubilă în apă.
Analgezic şi antipiretic, înlocuit cu alte medicamente datorită toxicității sale ridicate.

11.7.2. Glafenine (DCI) (CLXXIX)

▶ **2,3-Dihidroxipropilesterul acidului 2-|(7-cloro-4-chinolinil)amino|benzoic**



CLXXIX

Sintetizat în 1964.

Pulbere cristalină de culoare galben pal cu p.t. 169-170°C, insolubilă în apă, solubilă în soluții de alcalii diluate şi acizi.

Analgezic utilizat în diferite forme de dureri, pe cale orală în doze de 400 mg, nedepăşindu-se 1200 mg/zi.

Pe cale rectală se foloseşte în doze de 500 mg.

Produse farmaceutice:

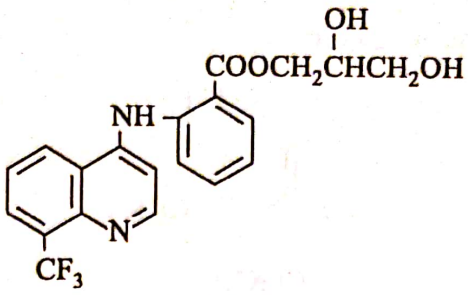
Glifan;

Osodent.

Scanned with OKEN Scanner

11.7.3. Floctafenine (DCI) (CLXXX)

▶ **2,3-Dihidroxipropilesterul acidului 2-||8-trifluorometil)-4-chinolinil|amino|benzoic**



CLXXX

Sintetizat în 1969.

Introdus în terapeutică în Franța sub numele de Idarac.

Pulbere cristalină cu p.t. 179-180°C, solubilă în alcool, acetonă, foarte puțin solubilă în eter, cloroform, clorură de metilen, insolubilă în apă.

Analgezic utilizat pe cale orală în doze de până la 1,2 g/zi, repartizate în mai multe prize.

În organism se metabolizează la acid floctafenic, răspunzător probabil de însușirile analgezice.

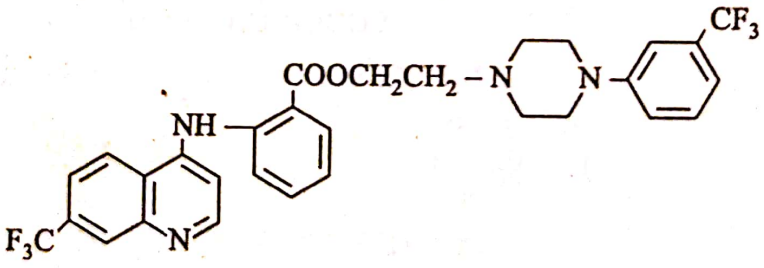
Produse farmaceutice:

Idalon;

Idarac.

11.7.4. Antrafenin (DCI) (CLXXXI)

▶ **2-|4-(α,α,α-Trifluoro-m-tolil)-1-piperazinil|etil-N-7-(trifluorometil-4-chinolil)antranilat**



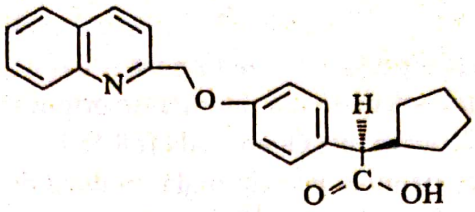
CLXXXI

Compus cu structură chimică asemănătoare floctafeninei, sintetizat în 1974.

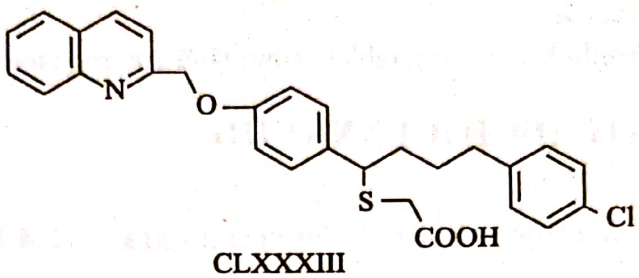
Analgezic a cărui utilizare a fost interzisă datorită proprietăților toxice evidențiate în experimentările pe animale.

Dintre derivații de chinolină sintetizați de curând [84] au fost selecționați compușii BAY X 1005 (CLXXXII) și L-674636 (CLXXXIII) [118, 139] care se caracterizează printr-o selectivitate de acțiune antiinflamatoare deosebit de ridicată. Ambii compuși se află în experimentări clinice.

Scanned with OKEN Scanner



CLXXXII



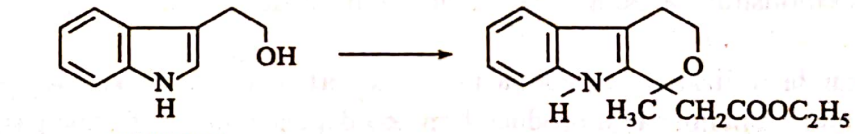
CLXXXIII

Din aceeaşi serie se remarcă compuşii WY-50295 (CXXXVI) şi ICI D 2138 [110] (vezi derivaţi de naproxen).

11.8. DERIVAŢI AI ACIDULUI PIRANINDOLIC

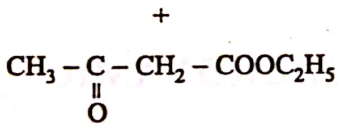
Primul reprezentant al acestei noi clase de medicamente antiinflamatoare, etodolac, a fost concretizarea unor studii iniţiate la mijlocul deceniului al VI-lea, în scopul obţinerii de noi sisteme heterociclice farmacologic active [83].

Unul din derivaţii sintetizaţi în cadrul acestui program a fost acidul 1,3,4,9-tetrahidro-1-metilpirano|3,4-b|indol-1-acetic (CLXXXIV) obţinut prin condensarea triptofolului (CLXXXV) cu acetilacetatul de etil (CLXXXVI):

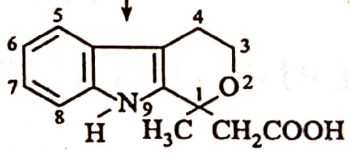


CLXXXV

+



CLXXXVI

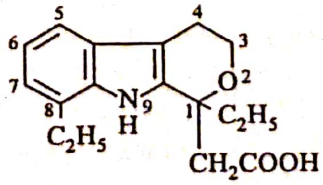


CLXXXIV

Acidul (CLXXXIV) nu s-a remarcat sub aspectul însuşirilor antiinflamatoare, însă cercetările îndreptate în direcţia sintezei de analogi au culminat cu obţinerea medicamentului etodolac, capul de serie al unei noi clase de medicamente antiinflamatoare, urmat apoi de pemedolac, etc.

11.8.1. Etodolac (DCI) (CLXXXVII)

▶ **Acid 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano-|3,4-b|indol-1-acetic**



CLXXXVII

Scanned with OKEN Scanner

Acid etodolic. Ultradol.

Inhibă biosinteză de PG şi formarea de bradikinină [78].

Efectul analgezic se manifestă numai în durerile de origine inflamatoare. Acţionează ca antipiretic fără a afecta temperatura rectală normală [88-89].

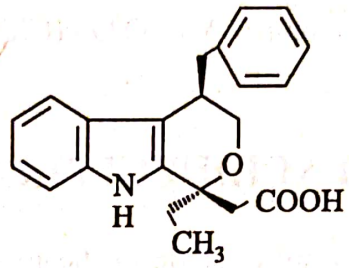
Se utilizează în artrita reumatoidă, pe cale orală, în doze de 200 mg de două ori/zi, putându-se ajunge la 600 mg/zi dacă este necesar.

Produse farmaceutice:

Lodine (Ayerst, Anglia), capsule şi tablete conţinând 200 mg etodolac.

11.8.2. Pemedolac (DCI) (CLXXXVIII)

▶ **Acid-cis-1-etil-1,3,4,9-tetrahidro-4-(fenilmetil)pirano | 3,4-b | indol-1-acetic**



CLXXXVIII

Analgezic şi antipiretic cu structură chimică asemănătoare medicamentului etodolac, sintetizat în 1988 [112].

Acţiunea analgezică este de lungă durată, iar în experimente de laborator efectuate pe şoarece s-a demonstrat că pemedolac inhibă sinteza de 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$ indusă de acidul acetic [192].

Se recomandă utilizarea pemedolacului în dureri moderate şi severe, putând înlocui opiaceele, având avantajul că nu produce farmaco-dependenţă iar efectele gastro-intestinale sunt minime [35].

11.9. DERIVAŢI AI ACIDULUI HIDROXAMIC

Una din căile importante de metabolizare a acidului arahidonic are loc sub acţiunea 5-lipoxigenazei, conducând la formarea leucotrienelor-mediatori importanţi într-o serie de afecţiuni: astm, artrite, psoriazis, stări alergice.

Se ştie că acizii hidroxamici formează complecşi cu o serie de metale tranziţionale, proprietate importantă care a condus la utilizarea hidroxamaţilor ca inhibitori ai unor metalo-enzime.

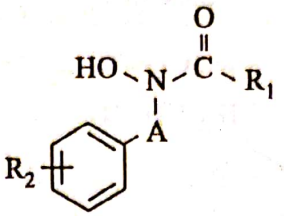
5-Lipoxigenaza conţinând în structură ionul fer, s-a încercat utilizarea derivaţilor acidului hidroxamic ca inhibitori ai acestei enzime.

În 1984 Corey obţine acidul hidroxamic corespunzător acidului arahidonic şi comunică însuşirile sale de inhibitor al 5-lipoxigenazei. Un an mai târziu Kerdesky arată că, dacă gruparea acidului hidroxamic se află în poziţia 5 a acidului arahidonic, activitatea inhibitoare faţă de 5-lipoxigenaza creşte de 10 ori. Acest fapt a demonstrat că nu numai prezenţa grupării de acid hidroxamic influenţează acţiunea, ci şi poziţia acesteia în structură.

În acelaşi an Corey stabileşte că secvenţa de acid arahidonic nu este absolut necesară acţiunii inhibitoare asupra 5-lipoxigenazei. Au fost astfel obţinuţi compuşi cu structuri

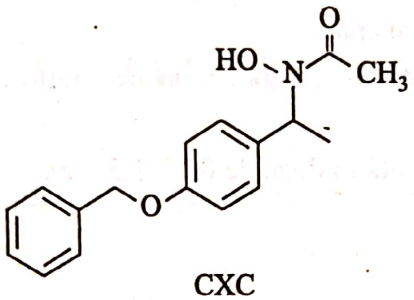
Scanned with OKEN Scanner

chimice mai simple, aparţinând acizilor ω-arilalchilhidroxamici, acidului benzohidroxamic, acidului naftalencarbohidroxamic, acizilor 6-alcoxi-2,2-naftalencarbohidroxamic, acizilor naftilpropenhidroxamici, acizilor biarilhidroxamici [170] sau a unor compuşi de forma:

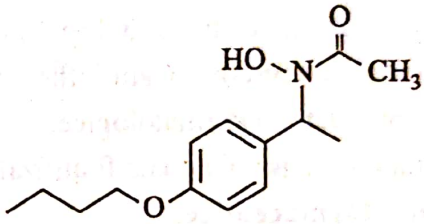


CLXXXIX

Cei mai activi inhibitori ai 5-lipoxigenazei au fost compuşii (CXC) şi (CXCI), codificaţi Abbott 63162, respectiv Abbott 62800, aparţinând seriei (CLXXXIX), care au fost selectaţi în vederea completării cercetărilor farmacologice pentru a deveni medicamente:



CXC



CXCI

Importanţa pe care o prezintă acizii hidroxamici pentru terapie a determinat elaborarea unor metode moderne de sinteză a acestor derivaţi [71].

Din clasa derivaţilor acidului hidroxamic se utilizează medicamentele ibuproxam, bufexamac şi oxametacin.

11.9.1. Ibuproxam (DCI) (CXCII)

▶ **dl-Acid-2-(4-isobutilfenil)propionohidroxamic**

CXCII

Sintetizat în 1974.

Pulbere cristalină cu p.t. 119-121°C, solubilă în metanol, etanol, acetonă, eter etilic; insolubilă în apă.

Analog hidroxamic al ibuprofenului, manifestând însuşirile antiinflamatoare şi analgezice ale acestuia dar este mai puţin toxic [165].

Antiinflamator utilizat în afecţiuni reumatismale, pe cale orală, în doze de 800 mg/zi, sau local, sub formă de unguent 5 %.

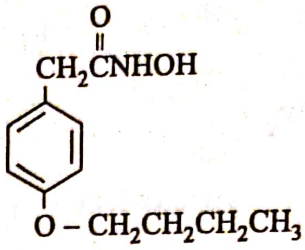
Produse farmaceutice:

Deflogon (Damar, Italia).

Scanned with OKEN Scanner

11.9.2. Bufexamac (DCI) (CXCIII)

▶ **Acid 2-(p-butoxifenil)acetohidroxamic**



CXCIII

Sintetizat în 1965 de Buu-Hoi.

Pulbere cristalină cu p.t. 153-155°C, insolubilă în apă.

Analgezic, antipiretic şi antiinflamator utilizat local, sub formă de unguent 5%, în tratarea unor afecţiuni dermatologice.

În boala reumatismală poate fi utilizat pe cale orală în doze de 0,75-1,5 g/zi.

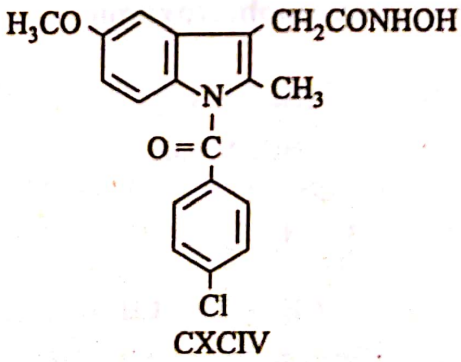
Produse farmaceutice:

Droxaryl (Belgia);

Feximac (Nicholas, Anglia).

11.9.3. Oxametacin (DCI) (CXCIV)

▶ **Acid 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-acxetohidroxamic**



CXCIV

Pulbere cristalină cu p.t. 181-182°C, solubilă în majoritatea solvenţilor organici iar în soluţii puternic alcaline se descompune prin debenzoilare.

Analgezic, antiinflamator şi antipiretic [57] utilizat în afecţiuni reumatismale, pe cale orală, în doze de 600 mg/zi repartizate în mai multe prize.

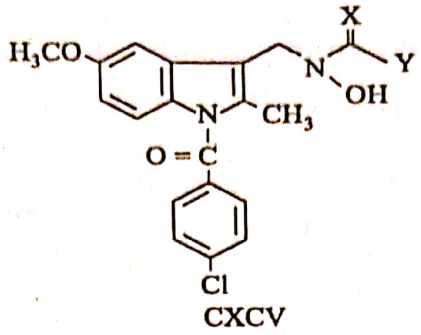
Produse farmaceutice:

Dimulcid (Pharmascience, Franţa);

Flogar (UCB, Belgia).

Scanned with OKEN Scanner

Au fost obținuți și alți derivați hidroxamici ai indometacinei de forma (CXCV) în care R = H,-CH_3; X = 0,S; Y = NH_2, -$NHCH_3$:



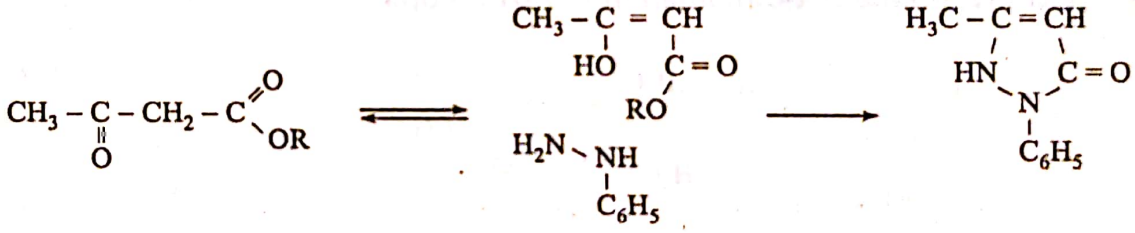
CXCV

Acești derivați manifestă puternice însușiri antiinflamatoare acționând prin inhibarea ciclooxigenazei și 5-lipoxigenazei [104].

11.10. DERIVAȚI PIRAZOLONICI

11.10.1. Derivați ai pirazolonei

Primul derivat pirazolonic (CXCVI) a fost obținut de Knorr în 1833 prin reacționarea esterului acetilacetic (CXCVII) cu fenilhidrazina (CXCVIII):

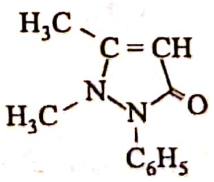


CXCVII CXCVIII CXCVI

1-Fenil-3-metil-pirazolin-5-ona (CXCVI) este lipsită de însușiri antiinflamatoare, însă prin metilarea acesteia, se obține 1-fenil-2,3-dimetil-pirazolin-5-ona (CXCIX), cunoscută sub numele de fenazonă, fiind compusul pirazolonic cu structura cea mai simplă utilizat în terapeutică.

11.10.1.1. Fenazona (CXCIX) (FRX)

▶ **1-Fenil-2,3-dimetil-3-pirazolin-5-ona**



CXCIX

Antipirina

Se obține prin metilarea (CXCVI) cu $(CH_3)_2SO_4$ sau $C_6H_5SO_3CH_3$.

Se prezintă ca o pulbere cristalină albă sau lamele mici incolore, fără miros, cu gust slab amar, cu p.t. 110-113°C. Este foarte solubilă în apă, alcool, cloroform și mai puțin solubilă în eter.

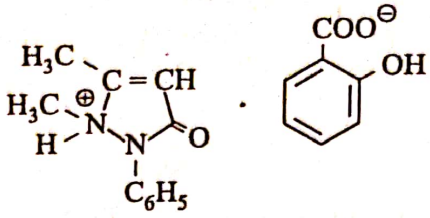
Prezintă însușiri analgezice și antipiretice intense, dar nu este antiinflamator; administrată extern prezintă proprietăți hemostatice și anestezice locale.

Scanned with OKEN Scanner

Se utilizează pe cale orală în doze de 0,5-1 g de trei ori/zi în stări febrile, gripă, nevralgii, cefalee, artralgii. În soluții de concentrație 20 % se folosește în aplicații locale ca hemostatic, în epistaxis.

Caracterul bazic al fenazonei a permis obținerea unor săruri utilizate în terapeutică.

11.10.1.2. Salicilat de fenazonă (CC)



CC

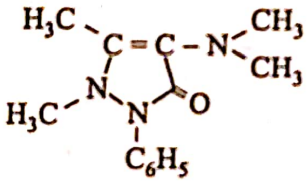
Se obține prin încălzirea unor cantități echimoleculare de fenazonă și acid salicilic în soluție hidroalcoolică.

Pulbere cristalină albă cu p.t. 90-92°C, fără miros, gust dulce-amărui, este puțin solubilă în apă, mai puțin solubilă în alcool, eter și cloroform.

Este antipiretic, analgezic și antiinflamator utilizat în durerile reumatice, alte nevralgii, migrene, dismenoree etc., sub formă de comprimate în doze de 0,50-4 g/zi.

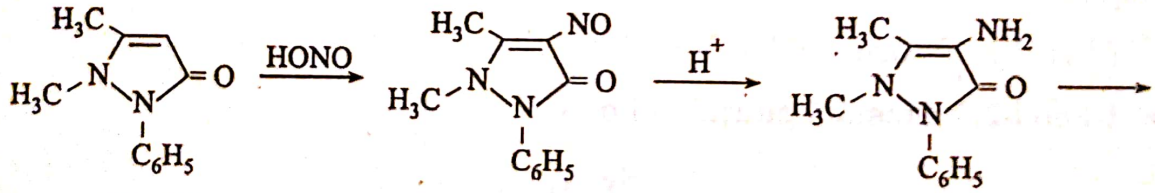
11.10.1.3. Aminophenazone (DCI) (CCI)

▶ **1-Fenil-2,3-dimetil-4-dimetilaminopirazol-5-ona**

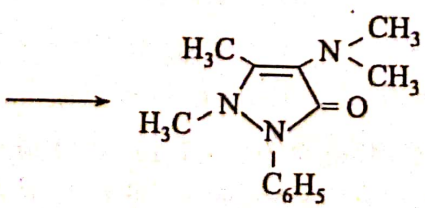


CCI

Sinteza aminofenazonei se realizează prin nitrozarea fenazonei (CXCIX), reducerea nitrozofenazonei (CCII) la amina (CCIII), care prin metilare se transformă în aminofenazona (CCI):



CXCIX CCII CCIII



CCI

Dintre numeroasele metode utilizate în metilarea intermediarului (CCIII), cea mai avantajoasă folosește un amestec de aldehidă formică și acid formic.

Se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, gust slab amar, p.t. 107-9°C. Este solubilă în apă la rece (1:20) în timp şi sub agitare, mai solubilă la cald, soluţia apoasă având reacţie slab alcalină.

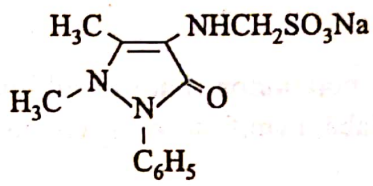
Se utilizează ca analgezic, antipiretic şi antiinflamator, în calmarea durerilor de diferite etiologii, în reumatismul poliarticular, pe cale orală, în doze de 0,3-1 g/zi sau pe cale rectală.

Produse farmaceutice:

- **Aminofenazona**, compr., 100 mg, 300 mg (Sicomed, România);
- **Aminofenazona L**, supoz., 100 mg (SC Antibiotice Iaşi, România).

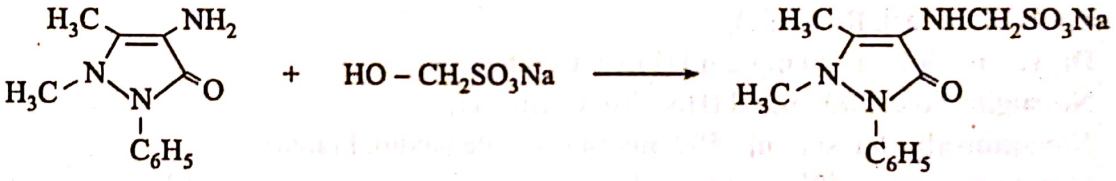
11.10.1.4. Melaminsulfona (CCIV)

▶ **Fenazonilaminometansulfonat de sodiu**



CCIV

Derivat hidrosolubil care se poate prepara prin reacţionrea 4-aminofenazonei (CCIII) cu o soluţie formaldehid-bisulfitică:

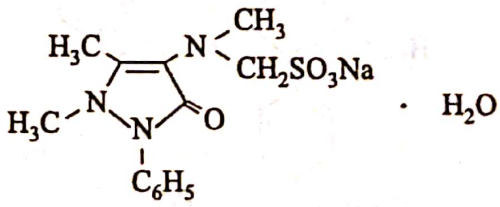


CCIII CCIV

Se administrează parenteral în doze de 0,5-1 g/zi.

11.10.1.5. Metamisole sodium (DCI) (CCV) — Novalgin / Algocalmin

▶ **1-Fenil-2,3-dimetil-5-pirazolon-4-metilaminometansulfonat de sodiu**



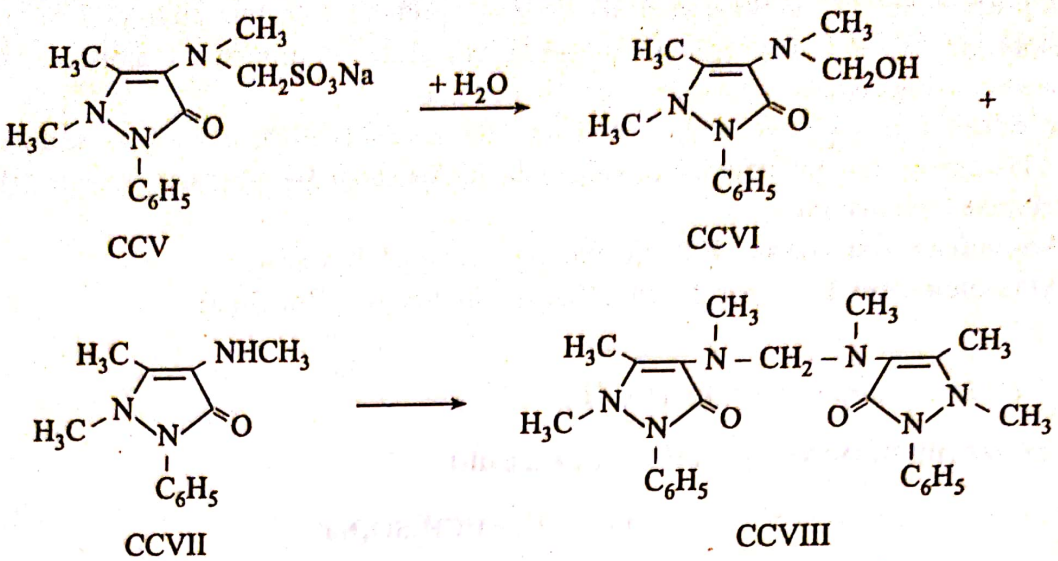
CCV

Sinonime: Noramidopirinmetansulfonat de sodiu; Dipyrone.

Pulbere cristalină albă sau gălbuie, fără miros, cu gust slab amar, foarte uşor solubilă în apă, puţin solubilă în alcool, practic insolubilă în eter, cloroform.

Noramidopirinmetansulfonatul de sodiu este stabil în soluţie apoasă la un interval de pH 7,3-9, creşterea valorii pH-ului conduce la descompunere, rezultând N-metil-N-hidroximetilaminofenazona (CCVI) şi noraminofenazona (CCVII) care se condensează la produsul (CCVIII), inactiv din punct de vedere terapeutic:

Scanned with OKEN Scanner



CCV CCVI

CCVII CCVIII

Acțiunea antiinflamatoare a noramidopirinmetansulfonatului de sodiu, comparativ cu aminofenazona este mult mai slabă, manifestând în schimb o puternică acțiune antipiretică și analgezică.

Se utilizează în special ca analgezic, pe cale orală, în doze de 1-2 g/zi sau sub formă de soluție injectabilă (intramuscular).

Produse farmaceutice:

*__Algocalmin__, compr., 500 mg; sol. inj., 50%; supoz., 300 mg, 1 g (Sicomed, SC Antibiotice Iași, România);

*__Dipyrone__, fiole, 1000 mg/2 ml (Pliva, Croația);

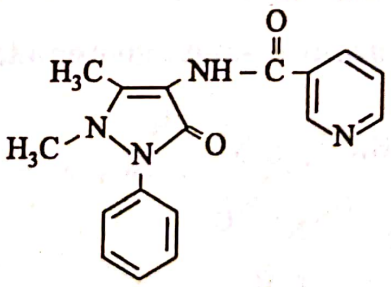
*__Novalgin__, fiole, 500 mg/ml (Hoechst, Germania);

*__Novaminsulphon__, sol. inj., 500 mg/ml (Lab. Penaudin, Franța);

*__Optalgin__, compr., 500 mg (Teva, Israel).

11.10.1.6. Nifenazone (CCIX)

▶ **2,3-Dimetil-1-fenil-4-(3-piridincarboxamido)-5-pirazolona**



CCIX

Sintetizat în 1953.

Analgezic și antiinflamator utilizat în afecțiuni reumatismale de două, trei ori/zi câte 200-400 mg pe cale orală.

Se poate administra și sub formă de unguent 5 %.

Produse farmaceutice:

Algotrex (Italia);

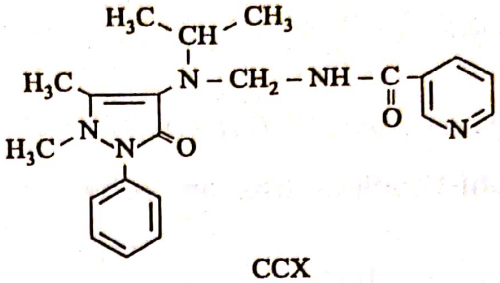
Dolongan;

Neopiran.

Scanned with OKEN Scanner

11.10.1.7. Niprofazone (CCX)

▶ **N-|(Antipirinilizopropilamino)metil|nicotinamida**



CCX

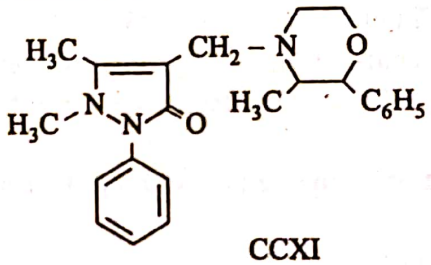
Analgezic, antiinflamator şi antipiretic care se administrează pe cale orală în doze de 2 g/zi.

Produse farmaceutice:

Ravalgene (Ravasini, Italia).

11.10.1.8. Morazone (DCI) (CCXI)

▶ **1-Fenil-2,3-dimetil-4-(2'-fenil-3'-metilmorfolinometil)-5-pirazolona**



CCXI

Sintetizat în 1958.

Pulbere cristalină cu p.t. 149-150°C, solubilă în cloroform, metanol, acetonă.

Sub formă de clorhidrat, cristale cu p.t. 171-172°C, solubile în apă.

Analgezic utilizat în doze de 75-150 mg pe cale orală sau parenteral (subcutanat sau intramuscular).

Se poate asocia cu alte analgezice.

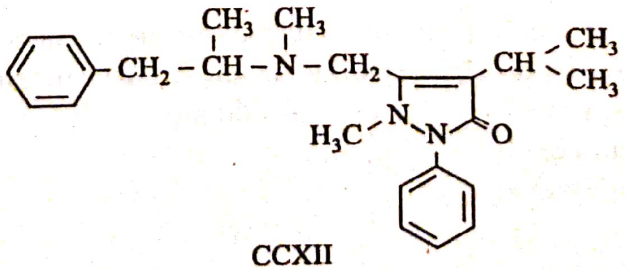
Produse farmaceutice:

Delimon (Consolidated Chemicals, Anglia);

Roismon-neu (Ravensberg, Germania).

11.10.1.9. Famprofazone (DCI) (CCXII)

▶ **4-Izopropil-2-metil-3-{|metil(α-metilfenetil)amino|metil}-1-fenil-3-pirazolin-5-ona**



CCXII

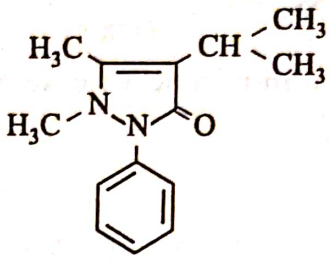
Analgezic şi antipiretic utilizat pe cale orală în doze de 25-50 mg de trei ori/zi, în asociere cu alte analgezice.

Produse farmaceutice:

Gewodin (Gewo, Germania).

11.10.1.10. Propyphenazone (DCI) (CCXIII)

▶ 4-Izopropil-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona



CCXIII

Sintetizat în 1937 [199] figurează în farmacopeea Helvetica (ediția a VII-a) ca pulbere cristalină albă sau cu tentă gălbuie, greu solubilă în apă, uşor solubilă în cloroform şi etanol, solubilă în eter cu p.t. 102-106°C.

Spre deosebire de aminofenazonă, în locul grupării dimetilamino din poziția 4 conține un radical izopropil fiind astfel evitată formarea de nitrozamine cu propietăți cancerigene [53].

Analgezic utilizat pe cale orală în doze de 250 mg de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

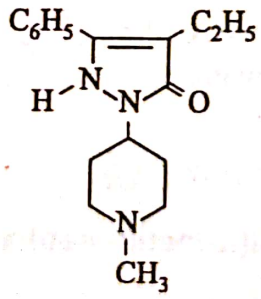
Budirol (Casteyon, Spania);

Cibalgina (Ciba, Spania)

*Propifenazona, supoz., 100 mg, 200 mg, 300 mg (SC Antibiotice Iaşi, România).

11.10.1.11. Piperylone (DCI) (CCXIV)

▶ 4-Etil-1-(1-metil-4-piperidil)-3-fenil-3-pirazolin-5-ona



CCXIV

Sintetizat în 1959, se prezintă sub formă de pulbere cristalină cu p.t. 162-163°C.

Se utilizează sub formă de săruri (clorhidrat sau tartrat) care sunt solubile în apă, ca analgezic şi antipiretic, pe cale orală în doze de 100 mg.

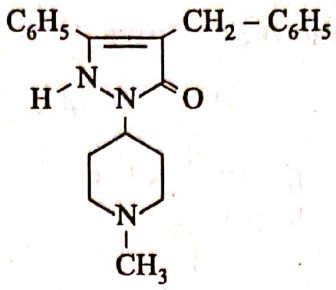
Produse farmaceutice:

Theraflu (Sandoz, Elveția).

Scanned with OKEN Scanner

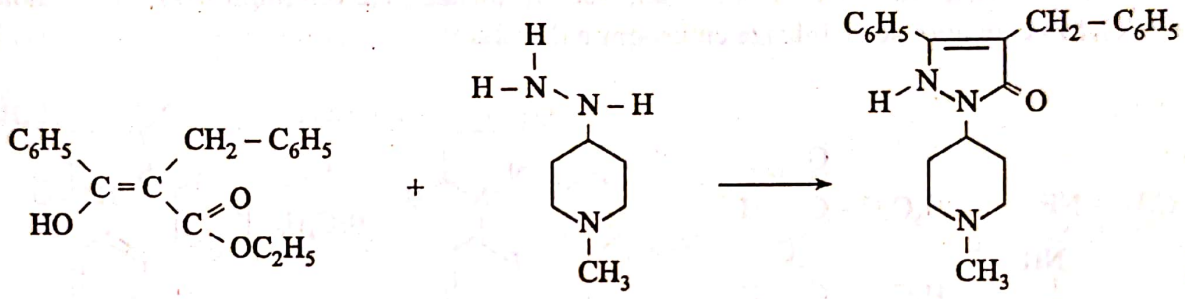
11.10.1.12. Benzpiperylone (DCI) (CCXV)

▶ **1-(N-Metil-4-piperidil)-3-fenil-4-benzil-5-pirazolona**



CCXV

Sintetizat în 1959 de Ebnöther prin reacționarea (N-metilpiperidil)-hidrazinei (CCXVI) cu 2-benzil-3-oxo-3-fenil-propionat de etil (CCXVII):



CCXVII CCXVI CCXV

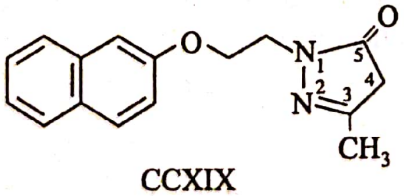
Antiinflamator nesteroidian utilizat în afecțiuni reumatice pe cale orală în doze de 300 mg de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

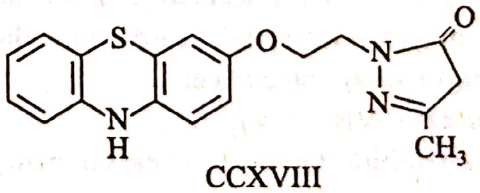
Benzometan (Casteyon, Spania);

Humedil (Cheminova, Spania).

Au fost obținuți derivați pirazolonici ai fenotiazinei (CCXVIII) cu structură asemănătoare medicamentului nafazatrom (CCXIX) prin înlocuirea nucleului naftalenic cu fenotiazina, cu propietăți antiinflamatoare acționând ca inhibitori ai 5-lipoxigenazei și scavengeri ai radicalului peroxid și anionului superoxid [189]:

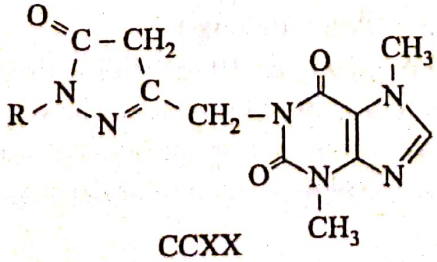


CCXIX



CCXVIII

Unii derivați pirazolonici de forma (CCXX), în funcție de natură radicalului R prezintă însușiri antiinflamatoare. Astfel compusul în care R este fenil prezintă activitate antiinflamatoare superioară fenilbutazonei [47].

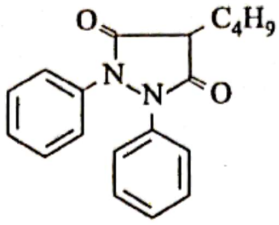


CCXX

11.10.2. Derivați ai pirazolidin-3,5-dionei

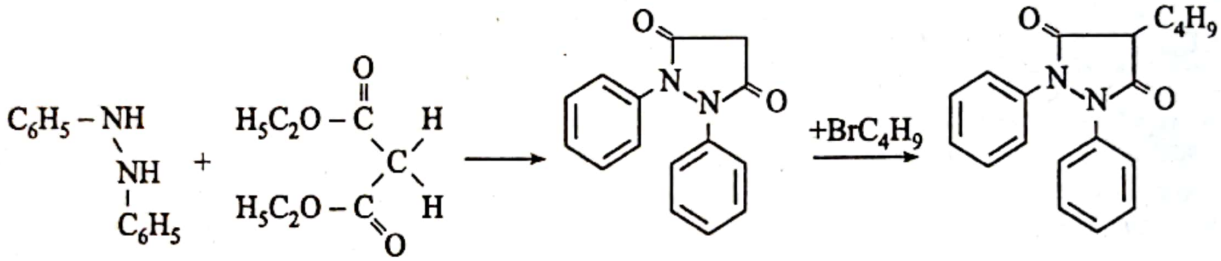
11.10.2.1. Phenylbutazonum (DCI) (FRX) (CCXXI)

▶ 1,2-Difenil-4-n-butilpirazolidin-3,5-diona



CCXXI

Se obține prin condensarea hidrazobenzenului (CCXXII) cu malonat de dietil (CCXXIII) în prezența etoxidului de sodiu, când se formează 1,2-difenilpirazolidin-3,5-diona (CCXXIV) care apoi se alchilează cu bromură de n-butil:



CCXXII CCXXIII CCXXIV CCXXI

Pulbere cristalină albă sau alb-gălbuie, fără miros, la început fără gust, apoi cu gust slab amar. Se dizolvă în alcool 1:25, este foarte greu solubilă în apă, se dizolvă în soluții de hidroxizi alcalini.

Prezintă proprietăți analgezice, antipiretice şi antiinflamatoare, fiind utilizată în tratarea unor afecțiuni reumatismale (spondilita anchilozantă, artrite, osteoartrite, artrita reumatoidă), inițial în doze de 600 mg/zi repartizate în mai multe prize. După obținerea efectului terapeutic, dozele se coboară la 100-200 mg/zi în tratamentul de întreținere, în mai multe prize.

Datorită efectelor secundare destul de pronunțate nu se administrează persoanelor cu afecțiuni gastro-intestinale, cardio-vasculare, renale sau hepatice.

Produse farmaceutice:

Butazin (Vis, Italia);

Butazolidin (Geigy, Canada, Germania);

Butazona;

Fehinizon, drageuri (Sicomed, România);

Fenilbutazonă, drageuri, 200 mg; supoz. 250 mg (Sicomed, SC Antibiotice Iaşi, România);

Rheumanol, drageuri, 0,2 g (Polfa, Polonia);

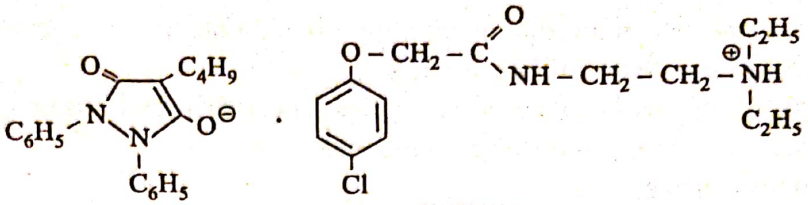
Rheumopyrin, fiole, 250 mg, 150 mg, 10 mg (Polfa, Polonia).

Prin migrarea atomului de hidrogen din poziția 4 a fenilbutazonei la atomul de oxigen cetonic din poziția 5 se formează enolul corespunzător. Această proprietate de tautomerizare a servit la obținerea unor săruri solubile sau a unor derivați cu însuşiri farmacologice superioare compusului de bază.

Scanned with OKEN Scanner

11.10.2.2. Clofezone (DCI) (CCXXV)

▶ **Sarea fenilbutazonei cu N-2'-dietilaminoetil-4-clorofenoxiacetamida**



CCXXV

Se utilizează ca analgezic şi antiinflamator prezentând avantajul unei acţiuni mai intense comparativ cu fenilbutazona şi o toleranţă gastrică mult mai bună.

Produse farmaceutice:

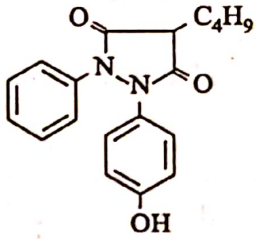
Clofedin, drageuri 200 mg, supoz., 400 mg (Treapia, SC Antibiotice Iaşi, România);

Perclusone.

Sărurile fenilbutazonei cu imidazolul sau cu unii derivaţi metilxantinici prezintă, de asemenea, însuşiri antiinflamatoare superioare copusului iniţial [46-47].

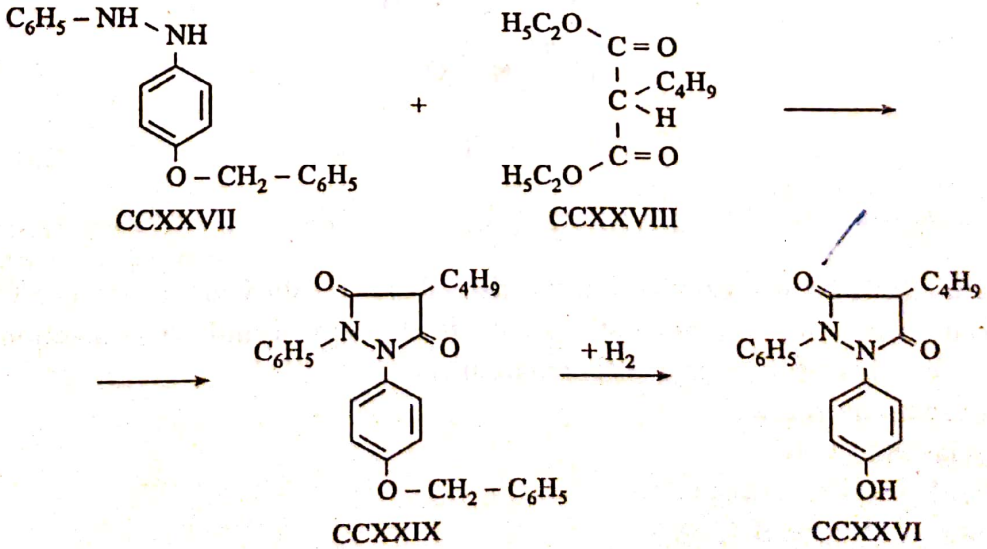
11.10.2.3. Oxyphenbutazone (DCI) (CCXXVI)

▶ **4-Butil-1-(4-hidroxifenil)2-fenilpirazolidin-3,5-diona**



CCXXVI

Sinteza constă în reacţionarea p-benziloxihidrazobenzenului (CCXXVII) cu n-butilmalonatul de dietil (CCXXVIII) în prezenţa metoxidului de sodiu în mediu de alcool absolut la temperatura de 140-145°C timp de 12 ore, după care masa de reacţie se neutralizează cu HCl 6N. Intermediarul obţinut, 1-(p-benziloxifenil)-2-fenil-4-n-butil-3,5-dioxo-pirazolidina (CCXXIX) se solvă în acetat de etil, după care se reduce în prezenţa nichelului Raney la temperatura camerei şi presiune atmosferică [73]:



CCXXVII CCXXVIII

CCXXIX CCXXVI

Sub formă de monohidrat, pulbere cristalină cu p.t. 96°C, de culoare alb sau gălbui fără miros, practic insolubilă în apă, solubilă în alcool 1:3, în cloroform 1:20, solubilă în soluții de alcalii.

Oxyphenbutazona este unul din metaboliții phenilbutazonei cu însușiri analgezice, antiinflamatoare și antipiretice similare acesteia.

Se administrează per os în afecțiuni reumatice: spondilită anchilozantă, osteoartrite și artrite reumatoide sau extern sub formă de unguente.

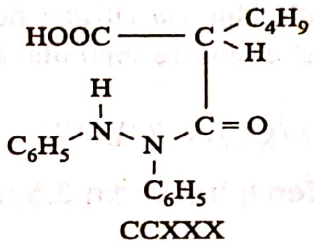
Produse farmaceutice:

Tanderil (Geigy, Germania);

Validil (Italia).

11.10.2.4. Bumadizon (DCI) (CCXXX)

▶ **α-Carboxicaproil-N,N'-difenilhidrazina**



CCXXX

Sintetizat în 1964.

Sub formă de sare de calciu hemihidrat prezintă p.t. 145°C, greu solubilă în apă, solubilă în cloroform, alcool, eter.

Se consideră a fi metabolit al fenilbutazonei și oxifenbutazonei.

Sub formă de sare de calciu, bumadizon se utilizează ca analgezic și antiinflamator în afecțiuni reumatismale, inițial în doze de 220 mg de două-trei ori/zi iar ca doză de întreținere 110 mg de două-trei ori/zi.

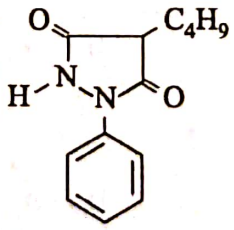
Produse farmaceutice:

Bumaflex (Byk Liprandi, Argentina);

Eumatol (Valpan, Franța).

11.10.2.5. Mofebutazona (DCI) (CCXXXI)

▶ **4-Butil-1-fenil-3,5-pirazolidindiona**



CCXXXI

Sintetizat în 1953, se prezintă sub formă de pulbere cristalină cu p.t. 102-103°C.

Derivat cu structură și proprietăți similare fenilbutazonei, utilizat în afecțiuni reumatismale, pe cale orală sau parenteral (intramuscular).

Produse farmaceutice:

Chemiartrol (Italia);

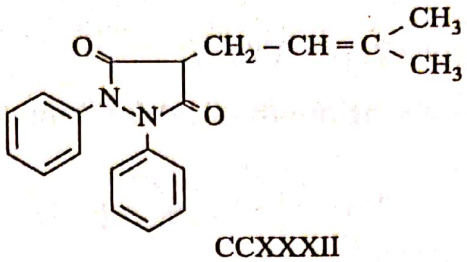
Mofesal (Medice, Germania);

Monazone (Meuse, Belgia).

Scanned with OKEN Scanner

11.10.2.6. Feprazone (DCI) (CCXXXII)

▶ **4-(3-Metil-2-butenil)-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona**



CCXXXII

Sintetizat în 1972, se prezintă sub formă de pulbere fină, cristalină, cu p.t. 156,5°C, foarte solubilă în acetonă, cloroform, DMF, insolubilă în HCl 10 %, acid acetic 10 %, apă.

Analgezic, antiinflamator şi antipiretic [168], utilizat per os în afecţiuni reumatismale, iniţial în doze de 600 mg/zi repartizate în mai multe prize iar apoi 400 mg/zi ca doză de întreţinere [167].

Se poate întrebuinţa şi extern sub formă de unguent 5 %.

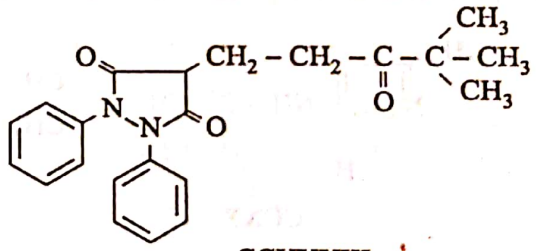
Produse farmaceutice:

Zepelin;

Represil.

11.10.2.7. Tribuzone (DCI) (CCXXXIII)

▶ **4-(4,4-Dimetil-3-oxo-pentil)-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona**



CCXXXIII

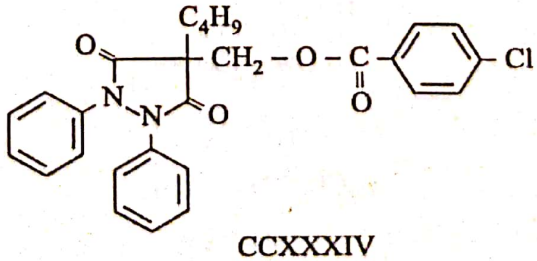
Analgezic şi antiinflamator utilizat în afecţiuni reumatismale pe cale orală 250 mg de două ori/zi.

Produse farmaceutice:

Benetazon (Spofa, Cehoslovacia).

11.10.2.8. Feclobuzone (DCI) (CCXXXIV)

▶ **Esterul 4-butil-4-(hidroximetil)-1,2-difenil-3,5-pirazolidindionei cu acidul p-clorobenzoic**



CCXXXIV

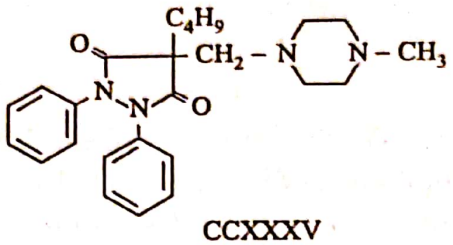
Antiinflamator nesteroidian utilizat în afecțiuni reumatismale, pe cale orală, în doze de 200 mg de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

Rocador (Spania).

11.10.2.9. Pipebuzone (DCI) (CCXXXV)

▶ **4-Butil-4-|(4-metil-1-piperazinil)-metil|-1,2-difenil-3,5-pirazolidindiona**



CCXXXV

Preparată în 1970, se prezintă sub formă de pulbere cristalină cu p.t. 129°C.

Analgezic, antiinflamator și antipiretic, utilizat pe cale orală în diferite afecțiuni reumatice.

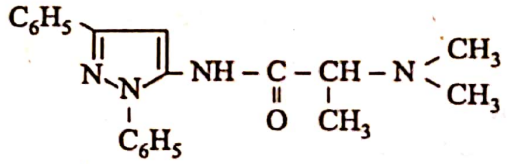
Produse farmaceutice:

Elarzone (Euroga, Franța).

11.11. DERIVAȚI AI PIRAZOLULUI

11.11.1. Difenamizole (DCI) (CCXXXVI)

▶ **2-(Dimetilamino)-N-(1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)-propionamida**



CCXXXVI

Sintetizat în 1968, în Japonia.

Pulbere de culoare de la alb la galben deschis, p.t. 123-128°C (după unii autori 120-122°C), ușor solubilă în acetonă, cloroform, benzen, insolubilă în apă.

Analgezic și antiinflamator, prezentând și proprietăți relaxant-musculare.

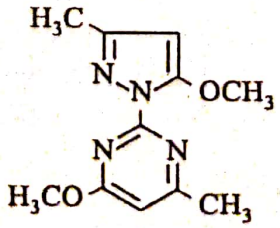
Se administrează pe cale orală în doze de 75 mg de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

Pasalin (Takeda, Japonia).

11.11.2. Epirizole (DCI) (CCXXXVII)

▶ **4-Metoxi-2-(5-metoxi-3-1H-metil-pirazol-1-il)-6-metilpirimidina**



CCXXXVII

Sintetizat în 1968.

Pulbere cristalină cu p.t. 90-92°C, cu miros caracteristic, gust amar, greu solubilă în apă, solubilă în acizi diluați, ușor solubilă în etanol, benzen, dicloretan.

Manifestă acțiune antiinflamatoare și analgezică puternică însă de scurtă durată [165].

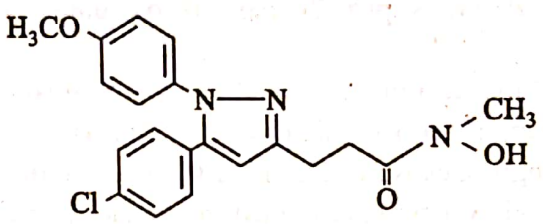
Analgezic și antiinflamator utilizat pe cale orală în doze de 600 mg/zi repartizate în mai multe prize.

Produse farmaceutice:

Analock (Taito, Japonia).

11.11.3. Tepoxalin (DCI) (CCXXXVIII)

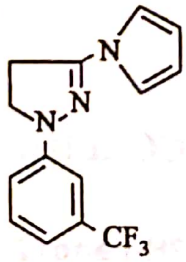
▶ **Acid 5-(p-clorofenil)-1-(p-metoxifenil)-N-metilpirazol-3-propionohidroxamic**



CCXXXVIII

Sintetizat în 1989 [190] este un antiinflamator puternic acționând prin inhibarea ciclo-oxigenazei și lipoxigenazei [116].

Au fost obținuți derivați ai 3-amino-4,5-dihidro-1H-pirazolului dintre cre se remarcă 4,5-dihidro-3-(1-pirolil)-1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazolul (CCXXXIX) fiind un puternic inhibitor al 15-lipoxigenazei, ciclooxigenazei și tromboxansintetazei [62]:

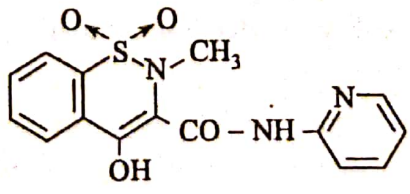


CCXXXIX

11.12. OXICAMI

11.12.1. Piroxicam (DCI) (FRX) (CCXL)

▶ **3,4-Dihidro-2-metil-4-oxo-N-2-piridil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid**



CCXL

Pulbere cristalină cu p.t. 198-200°C, albă sau galben deschis, fără miros, foarte puțin solubilă în apă, acizi diluați și majoritatea solvenților organici, puțin solubilă în alcool și soluții alcaline apoase. Se conservă ferit de lumină.

Analgezic, antiinflamator și antipiretic utilizat în afecțiuni reumatismale (spondilită anchilozantă, osteoartrite, artrită reumatoidă), pe cale orală, în doze de 20 mg/zi, în doză unică sau în mai multe prize [196].

Produse farmaceutice:

Calmopyrol, caps., 20 mg (Faran, Grecia);

Feldene, fiole, 20 mg/ml, gel 0,5% (Pfizer, S.U.A.);

Hotemin, caps., 10 mg (Egis, Ungaria);

Pirorheum, supoz., 20 mg (Hexal Pharma, Germania);

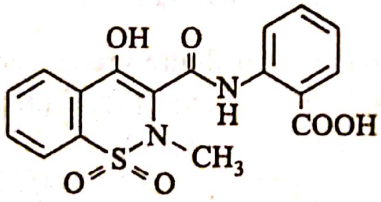
Piroxicam, compr., 20 mg, supoz. 20 mg, 40 mg, unguent 3% (SC Antibiotice Iași, România);

Roxicam, supoz., 20 mg, compr., 20 mg (Zdravlye, Yugoslavia);

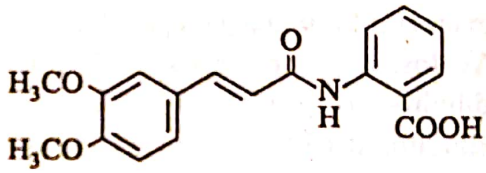
Sotilen-20, caps. 20 mg (Medochemie Limassol, Cipru);

Larapam (Lagap, Anglia), capsule conținând 10 și 20 mg piroxicam.

Asemănător din punct de vedere chimic medicamentelor piroxicam și tranilast (CCXLII) este 2'-carboxil-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxanilida-1,1-dioxid (CCXLI) compus sintetizat de curând, cu însușiri antiinflamatoare și antialergice [85]:



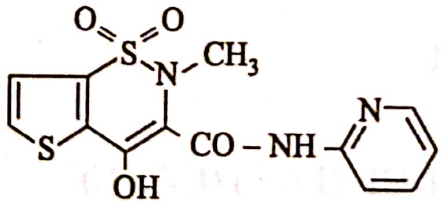
CCXLI



CCXLII

11.12.2. Tenoxicam (DCI) (CCXLIII)

▶ 4-Hidroxi-2-metil-N-2-piridil-2H-tieno|2,3-e|-1,2-tiazin-3-carboxamida-1,1-dioxid



CCXLIII

Sintetizat în 1976.

Pulbere cristalină cu p.t. 209-213°C.

Analgezic și antiiflamator utilizat în afecțiuni reumatismale pe cale orală în doze obișnuite cuprinse între 10 și 20 mg/zi.

Produse farmaceutice:

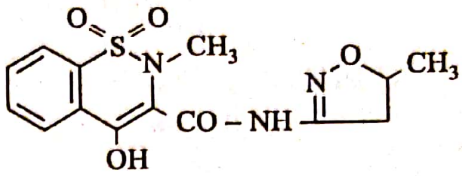
Mobilex (Roche, Anglia);

Tilcotil, flac. inj., 20 mg, supoz. 20 mg, compr. 20 mg (Hoffmann La Roche, Elveția).

Scanned with OKEN Scanner

11.12.3. Isoxicam (DCI) (CCXLIV)

▶ **4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-izoxazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamida-1,1-dioxid**



CCXLIV

Sintetizat în 1972.

Pulbere cristalină cu p.t. 265-271oC iar sarea de sodiu 270-272oC.

Analgezic, antiinflamator şi antipiretic utilizat în afecţiuni reumatismale (artrita reumatoidă şi osteoartrită) pe cale orală, în doze de 200 mg/zi.

Produse farmaceutice:

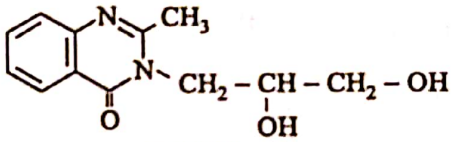
Maxicam;

Vectren (Substanţia, Franţa).

11.13. CHINAZOLINONE

11.13.1. Diproqualone (DCI) (CCXLV)

▶ **3-(2,3-Dihidroxipropil)-2-metil-4-(3H)-chinazolinona**



CCXLV

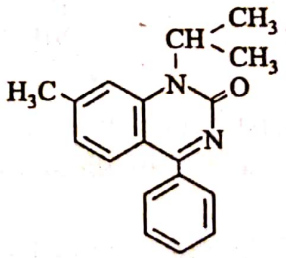
Analgezic utilizat pe cale orală în doze de 200 mg de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

Algopriv (Bouchard, Franţa).

11.13.2. Proquazone (DCI) (CCXLVI)

▶ **7-Metil-1-(1-metiletil)-4-fenil-2-(1H)-chinazolinona**



CCXLVI

Sintetizat în 1969.

Pulbere cristalină, p.t. 137-138°C, solubilă în cloroform, insolubilă în apă.

Antiinflamator, analgezic şi antipiretic utilizat în afecţiuni reumatismale, pe cale orală, în doze de 400-900 mg/zi, repartizate în mai multe prize.

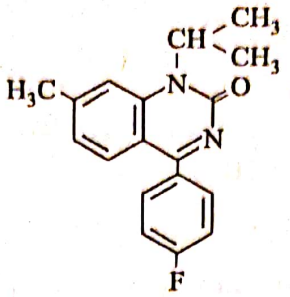
Produse farmaceutice:

Biarison (Sandoz, Germania).

Scanned with OKEN Scanner

11.13.3. Fluproquazone (DCI) (CCXLVII)

▶ **4-(4-Fluorofenil)-7-metil-1-(1-metiletil)-2-(1H)-chinazolinona**



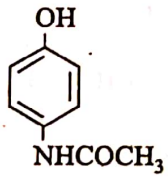
CCXLVII

Preparat în 1973.
Pulbere cristalină cu p.t. 172-174°C.
Analgezic şi antiinflamator.
Produse farmaceutice:
Tormosyl (Sandoz, Elveţia).

11.14. DERIVAŢI AI ANILINEI

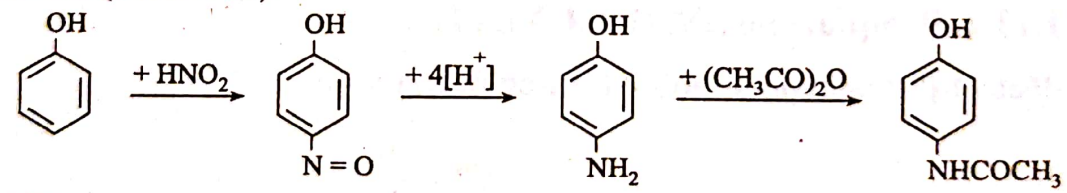
11.14.1. Paracetamol (DCI) (FRX) (CCXLVIII)

▶ **p-Acetilaminofenol**



CCXLVIII

Se prepară prin nitrozarea fenolului (CCXLIX) la p-nitrozofenol (CCL) care se reduce la p-aminofenol (CCLI), apoi se acetilează cu anhidridă acetică, obţinându-se paracetamol (CCXLVIII):



CCXLIX CCL CCLI CCXLVIII

Se prezintă sub formă de cristale sau pulbere cristalină albă sau slab gălbuie, fără miros, gust amar, p.t. 169-172°C, uşor solubilă în alcool, solubilă în acetonă şi alcalii, puţin solubilă în apă.

Analgezic, antiinflamator şi antipiretic, administrat pe cale orală în doze de 0,50 g de trei-patru ori/zi.

Produse farmaceutice:

Adol, sirop, 120 mg/5 ml; sol. int., 100 mg/ml (Julphar, Emir. Arabe);

Panadol, compr., 500 mg; susp. int., 120 mg/5 ml, pulbere, 240 mg/plic (Sterling, Anglia)

Paracetamol, suspensie, 125 mg/ 5 ml (Berlin Chemie AG, Germania);

Scanned with OKEN Scanner

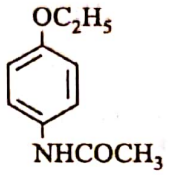
*Paracetamol, compr. 500 mg, supoz. 125 mg, 250 mg (Sicomed, SC Antibiotice Iaşi, România);

*Paracetamol mixtur, sol int., 200 mg (Berlin Chemie AG, Germania);.

*Sifenol-80, compr., 80 mg (Sifar Ilac, Turcia).

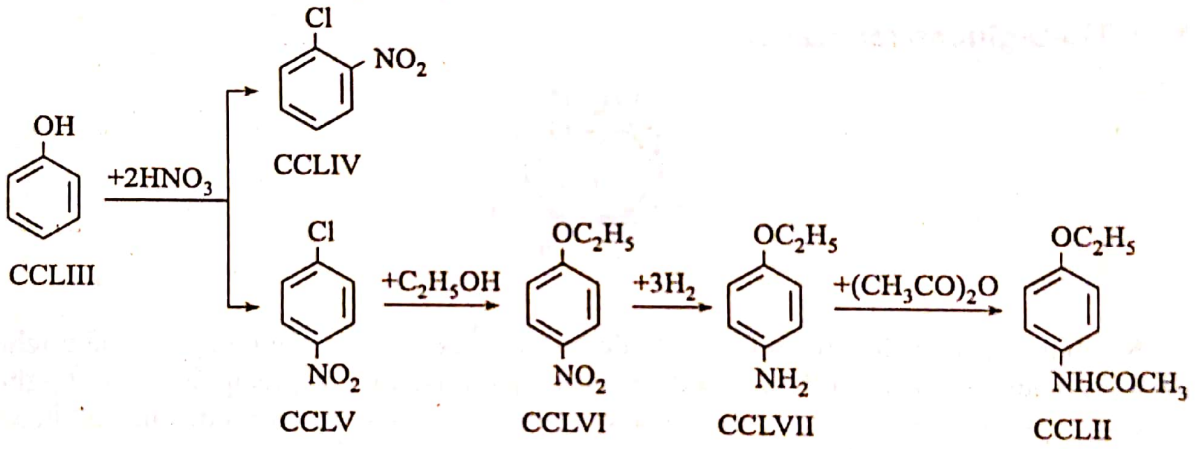
11.14.2. Phenacetina (DCI) (FRX) (CCLII)

▶ N-Acetilfenetidina

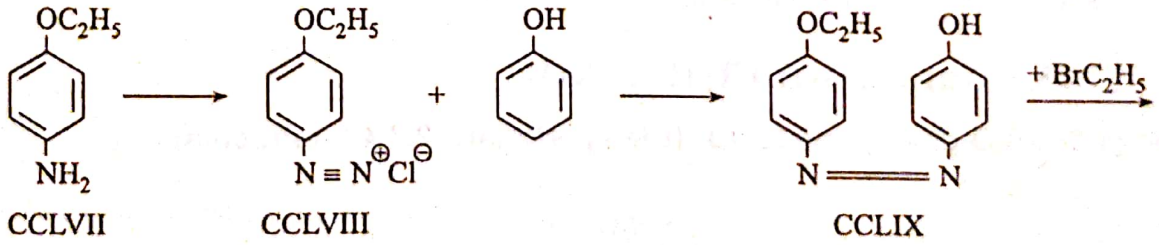


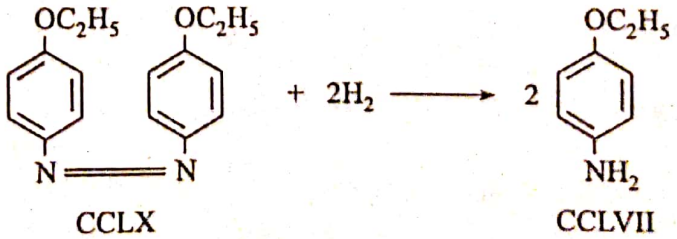
CCLII

Sinteză: prin nitrarea monoclorbenzenului (CCLIII) se obțin nitro-derivații o (CCLIV) și p (CCLV). După separarea celor doi izomeri, p-cloronitrobenzenul (CCLV) se transformă în p-nitrofenetol (CCLVI) care se reduce la fenetidina (CCLVII) iar apoi se acetilează la fenacetina (CCLII):



Prin formarea o-nitroclorobenzenului (CCLIV), jumătate din materia primă se pierde. Pentru corectarea acestui neajuns fenetidina (CCLVII) se diazotează la compusul (CCLVIII) care formează cu fenolul azoderivatul (CCLIX); prin tratarea acestuia cu bromură de etil se obține intermediarul (CCLX) prin a cărui reducere se obțin 2 molecule de fenetidină (CCLVII):





Fenacetina se prezintă sub formă de cristale incolore sau pulbere cristalină albă, fără miros, cu gust slab amar, foarte solubilă în apă, solubilă în alcool (1:18), cloroform (1:15).

Analgezic şi antipiretic utilizat în nevralgii, mialgii, migrene, afecţiuni reumatismale, pe cale orală, în doze de 0,25-0,50 g de trei ori/zi.

FR IX prevede doze maxime: pentru o dată 1 g;
pentru 24 ore 3 g.

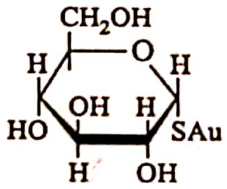
Produse farmaceutice:
Antinevralgic, comprimate;
Codamin, comprimate;
Fasconal, comprimate.

11.15. SĂRURI DE AUR

În terapeutică se utilizează unele săruri organice de aur în tratarea artritei reumatoide, cu bune rezultate în formele incipiente.

11.15.1. Aurotioglucoza (CCLXI)

▶ **1-Tio-D-glucopiranozat de aur**



CCLXI

Se prepară prin adăugarea unei soluţii de bromură de aur la o soluţie apoasă de tioglucoză conţinând dioxid de sulf, urmată de încălzire la reflux, apoi de precipitarea aurotioglucozei prin adăugare de alcool. Purificarea se realizează prin solvarea produsului în alcool iar apoi reprecipitare cu alcool.

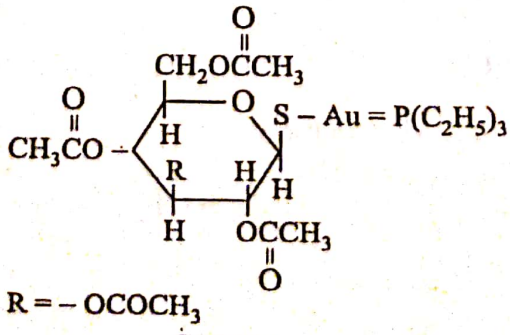
Pulbere cristalină galbenă, cu miros uşor de mercaptani, uşor solubilă în propilenglicol, insolubilă în alcool şi în majoritatea solvenţilor organici şi uleiuri vegetale. În apă este solubilă cu descompunere.

Aceeaşi acţiune şi utilizări ca auranofin.

Produse farmaceutice:
Aureotan (Byk Gulden, Germania).

11.15.2. Auranofin (DCI) (CCLXII)

▶ **(1-Tio-β-D-glucopiranosato)-(trietilfosfin)aur-2,3,4,6-tetracetat**



CCLXII

Sintetizat în 1971.

Pulbere cristalină incoloră, p.t. 110-111oC.

Antiinflamator şi stimulator al sistemului reticuloendotelial utilizat în artrita reumatoidă când nu se pot utiliza alte medicamente antiinflamatoare. Obişnuit doza iniţială este de 6 mg/zi odată sau repartizate în două prize, pe cale orală.

Durata tratamentului este 3-6 luni.

Produse farmaceutice:

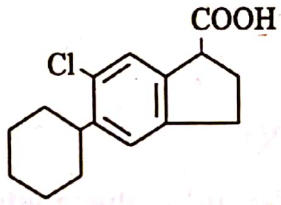
***Auropan**, compr., 3 mg (KRKA, Slovenia);

Ridaura (Bridge, Anglia), comprimate conţinând 3 mg auranofin.

11.16. STRUCTURI DIVERSE

11.16.1. Clidanac (DCI) (CCLXIII)

▶ **Acid 6-cloro-5-ciclohexil-2,3-dihidro-1H-inden-1-carboxilic**



CCLXIII

Sintetizat în 1970.

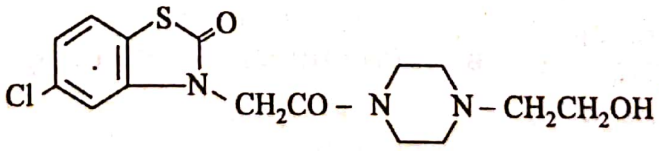
Analgezic utilizat pe cale orală de două-trei ori/zi câte 15 mg.

Produse farmaceutice:

Indanal (Takeda, Japonia).

11.16.2. Tiaramide (DCI) (CCXIV)

▶ **4-|(5-Cloro-2-oxo-3-(2H)benzotiazolil)acetil|-1-piperazinoetanol**



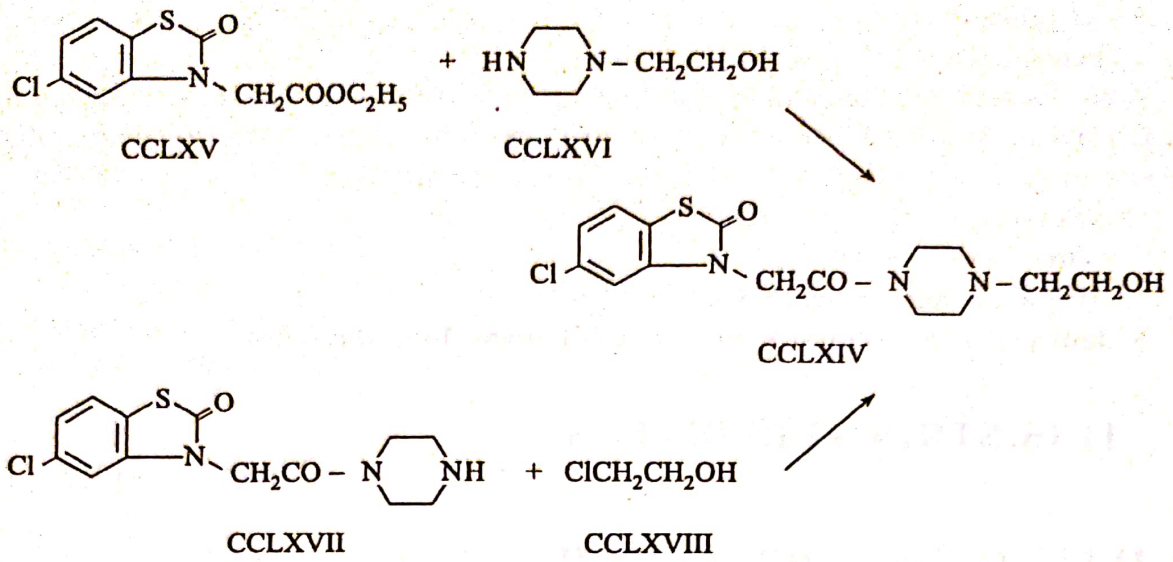
CCLXIV

Se poate prepara prin două metode:

A. Încălzirea la 100oC a unui amestec format din 5-cloro-2-oxo-3-benzotiazolinacetat de etil (CCLXV) şi 1-(2-hidroxietil)-1-piperazina (CCLXVI);

B. Refluxarea unui amestec format din 3-(1-piperazinil)-carbonilmetil-5-cloro-2(3H)-benzotiazolinona (CCLXVII), clorură de 2-hidroxietil (CCLXVIII), carbonat de potasiu anhidru şi etanol anhidru:

Scanned with OKEN Scanner



CCLXV CCLXVI CCLXIV

CCLXVII CCLXVIII

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină, de culoare albă, fără miros, cu gust amar, p.t. 159-161°C; este foarte solubilă în apă, o soluție apoasă 10 % prezintă pH 3,4-3,7.

Analgezic şi antiinflamator utilizat pe cale orală în doze de 100 mg de trei ori/zi.

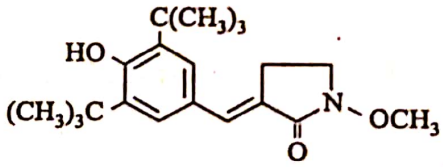
Prezintă şi proprietăți antiastmatice.

Produse farmaceutice:

Solantal (Fujisawa, Japonia).

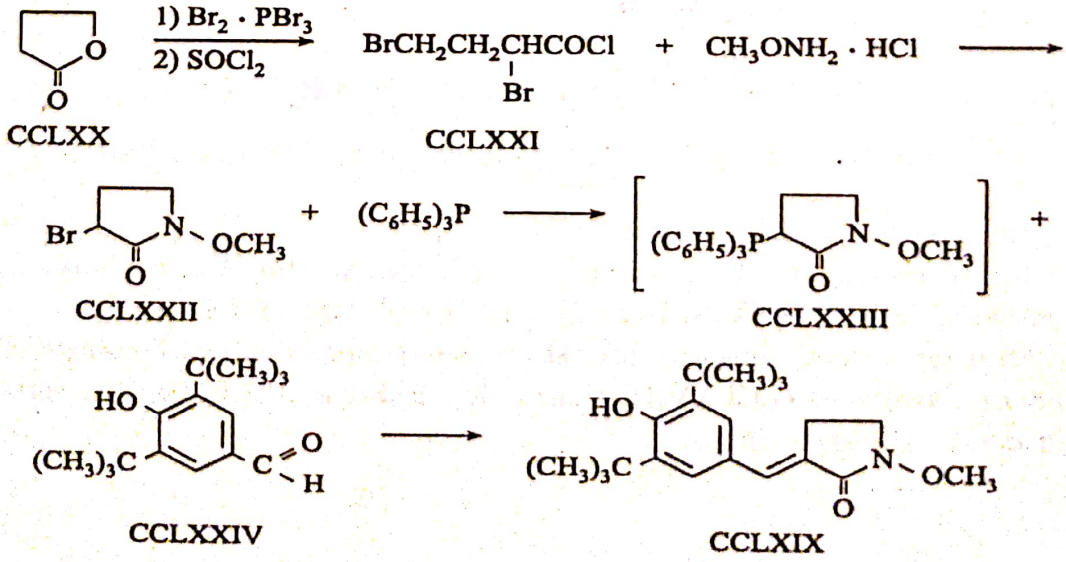
11.16.3. E-5110 (CCLXIX)

▶ **N-Metoxi-3-(3,5-di-terț-butil-4-hidroxibenziliden)pirolidin-2-ona**



CCLXIX

Sinteză: prin bromurarea γ-butiro-lactonei (CCLXX) în prezența $SOCl_2$ rezultă clorura de 2,4-dibromobutiril (CCLXXI) care la tratare cu $CH_3ONH_2.HCl$ formează N-metoxi-3-bromopirolidin-2-ona (CCLXXII). Prin utilizarea trifenilfosfinei în reacție cu (CCLXXII) se obține sarea (CCLXXIII) care prin condensare cu 3,5-di-terț-butil-4-hidroxibenzaldehida (CCLXXIV) conduce la obținerea (CCLXIX):



CCLXX CCLXXI

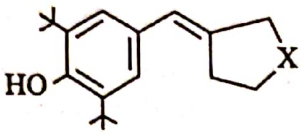
CCLXXII CCLXXIII

CCLXXIV CCLXIX

Antiinflamator, analgezic şi antipiretic obţinut în Japonia de către firmai Eisai Co. Ltd. Tokyo.

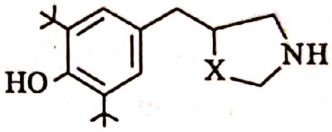
Inhibitor al ciclooxigenazei, lipoxigenazei şi a formării de superoxizi; activitatea antiinflamatoare şi analgezică este similară indometacinei şi piroxicamului; activitatea antipiretică este mult mai puternică decât a indometacinei şi puţin mai intesă decât a piroxicamului. Efectele ulcerogene sunt minime. Se indică în tratarea artritei reumatoide, prevenirea destrucţiei din poliartrita inflamatorie cronică [87, 96, 162-164].

Din seria di-terţ-butilfenolului au mai fost obţinuţi derivaţi de forma (CCLXXV) şi (CCLXXVI):



$X = O$; $-NOCH_3$

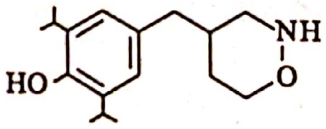
CCLXXV



$X = O$; S ; $-NCH_3$
$R = H$; $-CH_3$

CCLXXVI

deosebit de activi în inhibarea 5-lipoxigenazei şi ciclooxigenazei /62,181/. Compusul BF 389 (dihidro-4-//3,5-bis(1,1-dimetil)-4-hidroxifenil/metilen/-2-metil-2H-1,2-oxazin-3(4H)-ona) (CCLXXVII) în modele experimentale de artrită prezintă un index terapeutic net superior antiinflamatoarelor naproxen, diclofenac şi piroxicam utilizate ca martor [62] şi ulcerogenitate minimă [197]:

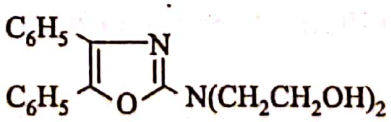


CCLXXVII

A fost recomandat introducerii în terapeutică ca medicament pentru administrare orală, ca analgezic şi antiartritic [197].

11.16.4. Ditazol (DCI) (CCLXXVIII)

▶ **2,2'-|(4,5-Difenil-2-oxazolil)imino|-dietanol**



CCLXXVIII

Sintetizat în 1968.

Ca monohidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 96-98°C.

Antiinflamator cu însuşiri antiagregantplachetare utilizat în tratarea flebitelor, trombozelor şi altor afecţiuni similare, pe cale orală în doze de 400 mg de două-trei ori/zi.

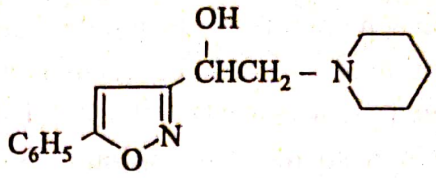
Produse farmaceutice:

Ageroplas (Serono, Italia).

Scanned with OKEN Scanner

11.16.5. Perisoxal (DCI) (CCLXXIX)

▶ **α-(5-Fenil-3-izoxazolil)-1-piperidin-etanol**



CCLXXIX

Sintetizat în 1965.

Pulbere cristalină cu p.t. 107-108°C.

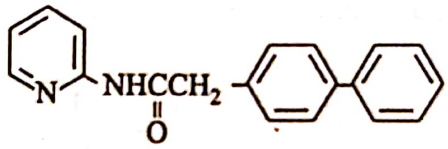
Analgezic utilizat sub formă de citrat pe cale orală, în doze de 100-200 mg de 3 ori pe zi.

Produse farmaceutice:

Isoxal.

11.16.6. Difenpiramide (DCI) (CCLXXX)

▶ **N-2-Piridinil-|1,1'-bifenil|-4-acetamida**



CCLXXX

Sintetizat în 1973.

Pulbere cristalină cu p.t. 122-124°C.

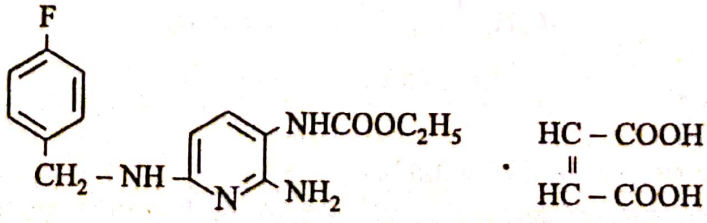
Antiinflamator şi analgezic utilizat în afecţiuni reumatismale, pe cale orală în doze de 250 mg de trei ori/zi.

Produse farmaceutice:

Difenax (Zambeletti, Italia).

11.16.7. Flupirtine maleat (DCI) (CCLXXXI)

▶ **Maleat de 2-amino-6-|(p-fluorobenzil)amino|-3-piridincarbamat de etil**



CCLXXXI

Analgezic utilizat pe cale orală de trei-patru ori câte 100 mg/zi, putându-se ajunge până la 600 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

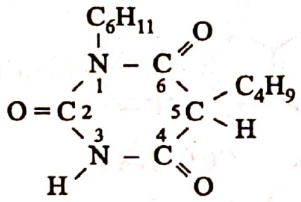
Produse farmaceutice:
Katadolon (Degussa, Germania).

Încă din anii '60 s-a constatat că unii derivați ai acidului barbituric 1- și 1,3-disubstituiți prezintă însușiri antiinflamatoare, antipiretice, analgezice dar numai la administrare parenterală [156-159]. De curând au fost obținuți unii acizi 4-(N-barbituril)fenil- și cliclohexilalcanoici dintre care acidul 2-/4-(N-barbituril)fenil/-butiric este activ în toate formele de inflamație.

S-a constatat că introducerea radicalului 2-propionil în poziția 5 a acizilor 1,3-diciclohexil- și 1,3-dicilohexil-5-metil-barbiturici au efecte favorabile asupra însușirilor antiinflamatoare [128].

11.16.8. Bucolome (DCI) (CCLXXXII)

▶ **Acid 5-butil-1-ciclohexilbarbituric**



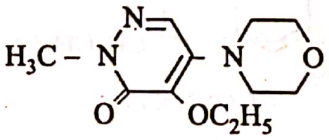
CCLXXXII

Analgezic și antiinflamator utilizat în afecțiuni inflamatoare, pe cale orală, în doze de 1,2 g/zi.

Produse farmaceutice:
Paramidin (Japonia);
Sedalgol (Berenger-Beneyto, Spania).

11.16.9. Emorfazone (DCI) (CCLXXXIII)

▶ **4-Etoxi-2-metil-5-(4-morfolinil)-3(2H)-piridazinona**

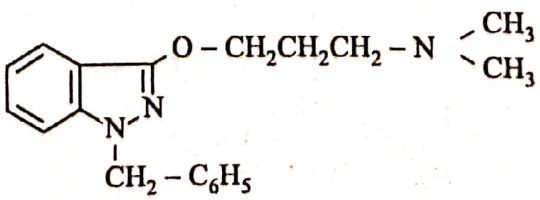


CCLXXXIII

Sintetizată în Japonia în 1972.
Pulbere cristalină cu p.t. 89-91°C.
Analgezic și antiinflamator utilizat în afecțiuni reumatismale în doze de 100-200 mg.
Produse farmaceutice:
Pentoil (Morishita, Japonia).

11.16.10. Benzydamine (DCI) (CCLXXXIV)

▶ **1-Benzil-1H-indazol-3-il-3-(dimetilamino)propileterul**



CCLXXXIV

Sintetizat în 1964.

Sub formă de clorhidrat este o pulbere cristalină cu p.t. 160°C, foarte solubilă în etanol, cloroform, n-butanol.

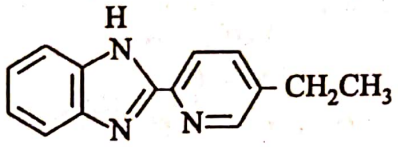
Analgezic, antiinflamator şi antipiretic utilizat extern sub formă de unguent 3 % în afecţiuni reumatismale. Pe cale orală se poate administra în doze de 50 mg de trei-patru ori/zi.

Produse farmaceutice:

Difflam (Riker, Anglia), unguent conţinând clorhidrat de benzidamină 3 %.

11.16.11. KB-1043 (CCLXXXV)

▶ **2-(5-Etilpiridin-2-il)benzimidazol**



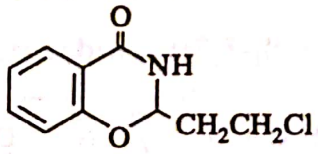
CCLXXXV

Pulbere cristalină, aciculară, incoloră, inodoră, puţin solubilă în apă, solubilă în solvenţi organici; p.t. 172,5-173°C [90].

Antiinflamator, analgezic şi antipiretic care acţionează prin inhibarea sintezei de PG [91].

11.16.12. Chlorthenoxazine (CCLXXXVI)

▶ **2-(β-Cloroetil)-2,3-dihidro-4-oxo-(benzo-1,3-oxazina)**



CCLXXXVI

Sintetizat în 1960.

Pulbere cristalină, p.t. 146-147°C, solubilă în cloroform.

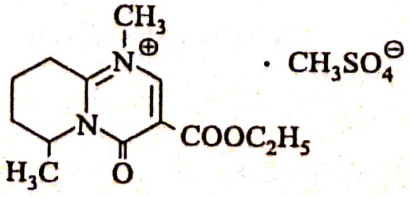
Analgezic, antipiretic şi antiinflamator, utilizat pe cale orală, în doze de 1,6 g/zi, în afecţiuni reumatismale.

Produse farmaceutice:

Ossazin (Italia).

11.16.13. Rimazolium metilsulfat (DCI) (CCXXXVII)

▶ **1,6-Dimetil-3-carbetoxi-4-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-homopirimidazolium metilsulfat**



CCLXXXVII

Scanned with OKEN Scanner

Sintetizat pentru prima oară în 1972 în Ungaria [173].
Analgezic puternic selecționat din peste 70 derivați ai homopirimidazolului.
Se administrează pe cale orală în doze de 300 mg/zi de două-trei ori.
Produse farmaceutice:
Probon (Chinoin, Ungaria).

11.16.14. MDL-035 (CCLXXXVIII)

▶ **3-(1-Metiletil)-2-(4-metoxifenil)-3H-naft|1,2-d|imidazol**

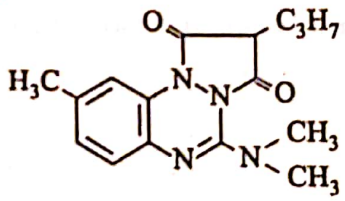
CCLXXXVIII

Reprezentant al naftoimidazolului, clasă nouă de medicamente cu proprietăți antiinflamatoare și analgezice, descoperită în 1980 [178].

Antiinflamator și analgezic de 3-6 ori mai activ decât fenilbutazona, de 9-12 ori decât acidul acetilsalicilic și de 0,2-0,3 ori decât indometacina [153].

11.16.15. Azapropazone (DCI) (CCLXXXIX)

▶ **3-Dimetilamino-7-metil-1,2-(n-propilmalonil)-1,2-dihidro-1,2,4-benzotriazina**



CCLXXXIX

Sub formă de dihidrat este o pulbere cristalină, incoloră, cu p.t. 247-248°C; compusul anhidru are p.t. 228°C.

Analgezic, antiinflamator și antipiretic [66-67], utilizat în diferite forme de reumatism, pe cale orală, în doze uzuale de 300 mg de patru ori/zi sau 600 mg de două ori/zi.

Prezintă și proprietăți uricozurice fiind utilizat în gută, forma acută sau cronică.

Se administrează cu prudență pacienților cu afecțiuni gastrointestinale.

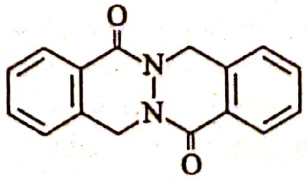
Produse farmaceutice:

Rheumox (Robius, Anglia), capsule și tablete conținând 300 mg și 600 mg azapropazone;

Prolixan.

11.16.16. Diftalone (DCI) (CCXC)

▶ **Ftalazino|2,3-b|ftalazin-5,12(7H, 14 H)-diona**



CCXC

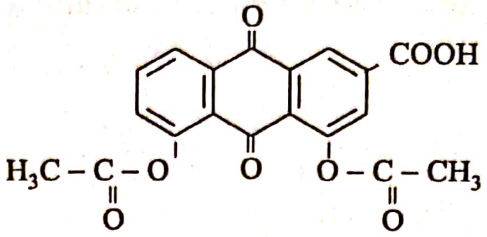
Analgezic şi antiinflamator utilizat pe cale orală în afecţiuni reumatismale.

Produse farmaceutice:

Retilon (Lepetit, Spania).

11.16.17. Diacerein (DCI) (CCXCI)

▶ **Acid 9,10-dihidro-4,5-dihidroxi-9,10-dioxo-2-antroic diacetat**



CCXCI

Derivat de antracen, diacereina este activator al biosintezei de PG. În experimente efectuate pe şobolan, la administrare per os în doze de 4 mg/kg, a condus la creşterea conţinutului în PG cu 69 %, în timp ce indometacina, în doze de 0,2 mg/kg în aceleaşi condiţii, a condus la coborârea PG cu 72 %. Administrarea concomitentă a diacerinei cu indometacin, dependent de doză, diminuă acţiunea ulcerogenă a indometacinului.

Activitatea antiinflamatoare a diacereinei este comparabilă cu a aspirinei.

Cercetări clinice pe termen scurt au demonstrat că produsul este bine tolerat de organism, iar efectul terapeutic persistă câteva săptămâni după întreruperea tratamentului.

Se recomandă utilizarea lui în afecţiuni reumatismale în doze de 50-100 mg/zi.

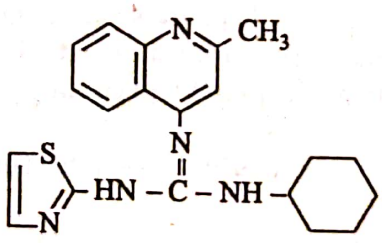
Produse farmaceutice:

Artrodar;

Fisiodar.

11.16.18. Timegadin (DCI) (CCXCII)

▶ **1-Ciclohexil-2-(2-metil-4-chinolil)-3-(2-tiazolil)guanidina**



CCXCII

Compus selecţionat din mai multe sute de derivaţi ai guanidinei, a fost recent admis pentru experimentare clinică.

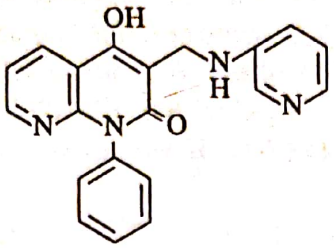
În studii experimentale de laborator s-a demonstrat că prezintă o toxicitate mică, ulcerogenitate redusă şi însuşiri antiinflamatoare puternice în experiment acut şi cronic.

Acţionează prin inhibarea activităţii ciclooxigenazei dar şi a 5-lipoxigenazei.

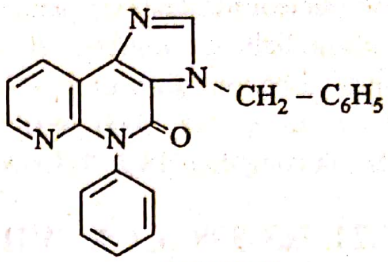
Este interesant de remarcat că guanabenz (2,6-diclorobenzilidenaminoguanidin acetat), antihipertensiv α_2-agonist, este singurul reprezentant al acestei clase care prezintă însuşiri antiinflamatoare, prin inhibarea formării de 5-lipoxigenază şi ciclooxigenază [34].

Scanned with OKEN Scanner

În mod asemănător timegadinei acționează unii derivați ai 1,8-naftiridin-2(1H)-onei cum ar fi compușii KF 17515 (CCXCIII) și (CCXCIV):



CCXCIII



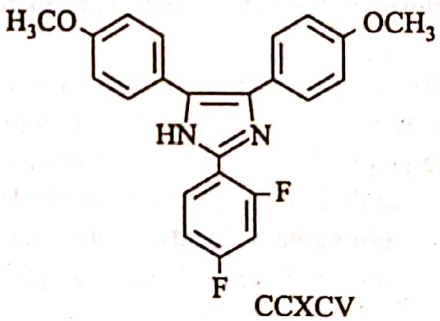
CCXCIV

KF 17515 manifestă un larg spectru antiinflamator de intensitate comparabilă cu a medicamentului tenidap [172].

Exercitarea acțiunii antiinflamatoare prin dublul mecanism de inhibare a 5-lipoxigenazei cât și a ciclooxigenazei a fost evidențiată în ultimul timp la unii derivați de oxazol, tiazol, imidazol [36, 179], 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol [180], 2,6-di/terț-butilfenol [36, 179] sau în seria unor amidrazone [127], piridazinone [28], tetrahidropiridazinone [29], 2-fenil-1,3-dione [30].

11.16.19. Fenflumizole (DCI) (CCXCV)

▶ **2-(2,4-Difluorofenil)-4,5-bis-(4-metoxifenil)-imidazol**



CCXCV

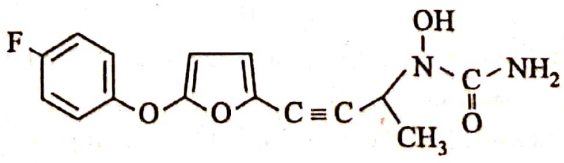
Antiinflamator cu acțiune ulcerogenă mult mai mică decât a aspirinei [119].

Este inhibitor al ciclooxigenazei [120], antiagregant plachetar [120,184] analgezic și antipiretic [120].

Acțiunile antiinflamatoare, analgezică și antipiretică sunt similare indometacinei [184].

11.16.20. A-78773 (CCXCVI)

▶ **N-/3-/-(4-Fluorofenoxi)-2-furanil/-1-metil-2-propinil/-N-hidroxiureea**



CCXCVI

Derivat de N-hidroxiluree rezultat al cercetării a numeroși derivați din această clasă de compuși chimici. Este inhibitor selectiv a 15-lipoxigenazei cu însușiri antiinflamatoare superioare medicamentului zileuton și durată de acțiune mai lungă [8].

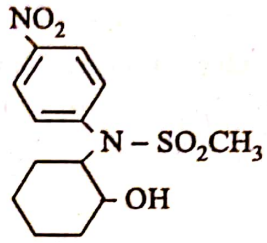
Scanned with OKEN Scanner

A fost propusă introducerea lui în clinică pentru tratarea unor afecțiuni de natură inflamatoare.

Sulfonamidele utilizate în terapeutică pentru numeroasele însușiri faramacologice (antimicrobiene, antidiabetice, diuretice etc.) au fost cercetate și pentru acțiunea antiinflamatoare. S-a constatat că unii derivați ai metansulfonamidei manifestă acțiune antiinflamatoare, antipiretică și analgezică, fiind lipsiți de ulcerogenitate [3, 63-64, 174-176]. Deosebit interes prezintă compușii NS-398 (CCXCVII) și T-614 (CCXCVIII).

11.16.21. NS-398 (CCXCVII)

▶ **N-(2-Ciclohexiloxi-4-nitrofenil)-metansulfonamida**



CCXCVII

Antiinflamator, antipiretic și analgezic acționând prin inhibarea ciclooxigenazei-2 și prostaglandinsintetazei, fără acțiune ulcerogenă [3, 63].

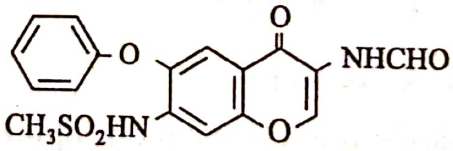
Este singurul compus cunoscut până în prezent, care manifestă selectivitate de acțiune asupra ciclooxigenazei-2.

Acțiunea antiinflamatoare față de edemul indus cu carageenină la șobolan este de intensitatea indometacinei și de 8 ori mai intensă decât a diclofenacului. Însușirile analgezice în durerile artritice induse la șobolan sunt asemănătoare indometacinei și de 3-5 ori mai intense decât cele manifestate de diclofenac și loxoprofen [64].

La doze de 1000 mg/kg ulcerogenitatea gastrică este minimă pe când la medicamentele antiinflamatoare martor apar ulcerații distincte la doze de 10-30 mg/kg [64].

11.16.22. T-614 (CCXCVIII)

▶ **3-Formilamino-7-metilsulfonilamino-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-4-ona**



CCXCVIII

Pulbere cristalină albă, fără miros, solubilă în DMF și DMSO, puțin solubilă în acetonă, practic insolubilă în apă, etanol și eter [174].

Asemănător compusului NS-398 (CCXCVII) aparține unei noi grupe de medicamente antiinflamatoare care au în structură grupare metilsulfonilamino, cu rol deosebit de important în exercitarea acțiunii antiinflamatoare [174].

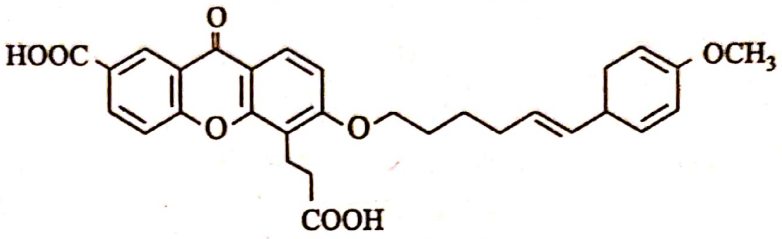
Ca profil farmacologic și mecanism de acțiune, T-614 diferă de MAN clasice, el fiind lipsit de ulcerogenitate gastro-intestinală [175].

Scanned with OKEN Scanner

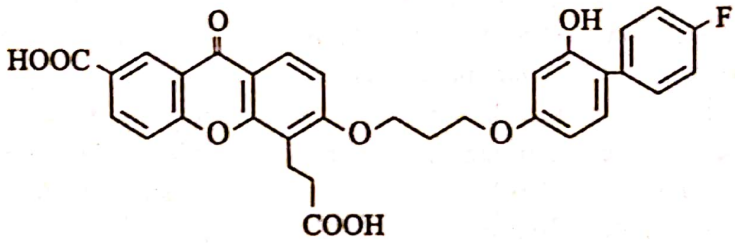
Este inhibitor al 5-lipoxigenazei [175], IL-1 [177] şi bradikininei [176].

Au fost sintetizaţi inhibitori ai leukotrienei B_4 (LTB_4) - eicosanoid puternic proinflamator, implicat în patogenia unor afecţiuni importante: astm, psoriazis, colita ulcerativă etc.

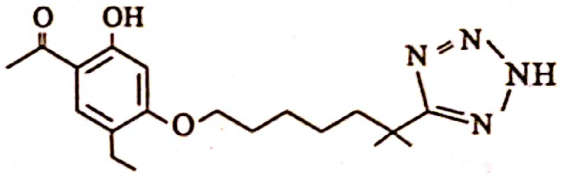
Dintre aceşti inhibitori se remarcă unii derivaţi ai acidului xantondicarboxilic [92] (compusul LY 210073) (CCXCIX), derivaţi ai bifenilxantonei (compusul LY 292728) (CCC) [149], unii acizi diariletercarboxilici (compusul SC-41930) (CCCI) [150] sau derivaţi ai hidroxiacetofenonei (compusul LY 255283) (CCCII) [151]:



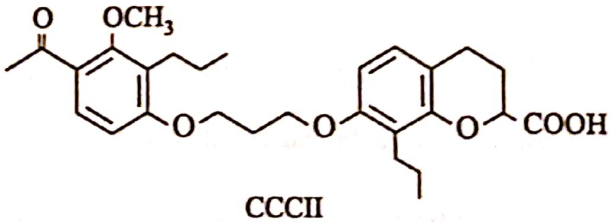
CCXCIX



CCC



CCCI



CCCII

Din seria chinolinei [84] au fost selecţionaţi compuşii BAY x 1005 [76, 115] şi L-674636 [118, 139] care se caracterizează printr-o selectivitate de acţiune antiinflamatoare deosebit de ridicată. Ambii compuşi se află în experimentare clinică.

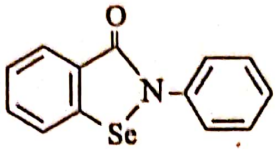
Din aceeaşi serie se remarcă compuşii WY-50295 şi ICI D 2138 [110]. Primul derivat WY-50295, este un inhibitor selectiv al 5-lipoxigenazei [72, 117-118]. Cel de al doilea, compusul ICT D 2138 la administrare topică sau per os prezintă acţiune antiinflamatoare de 40 ori respectiv 10 ori mai intensă decât a medicamentului zilenton-antiinflamator prin inhibarea 5-lipoxigenazei [110].

Selectivitatea de acţiune în inhibarea 5-lipoxigenazei a mai fost evidenţiată la unii derivaţi ai arileterilfenolului [58] şi ai acidului 2-felilpropionic [122].

Unele flavone naturale aşa cum sunt rutozidul sau quercetolul dar şi unii produşi de semisinteză ai acestora, prezintă însuşiri antiinflamatoare [41, 48-49].

Scanned with OKEN Scanner

Un rol important în patogenia procesului inflamator îl au unii radicali ai oxigenului şi peroxidului de hidrogen. Dintre scavengerii pentru aceste specii reactive s-a încercat utilizarea unor compuşi ai seleniului, iniţial selenitul de sodiu, selenometionina, selenocisteina, acidul diselenodipropionic, unii derivaţi ai acidului selenovaleric [133]. Deşi sunt buni antiinflamatori aceşti derivaţi prezintă o toxicitate destul de ridicată şi ca atare nu pot fi folosiţi ca medicamente. Acest neajuns a fost depăşit prin obţinerea unor benzizoselenazolone [134] din care cel mai activ şi mai puţin toxic a fost 2-fenil-1,2-benzizoselenazol-3(2H)-ona (CCCIII)



CCCIII

introdus în terapeutică sub numele de ebselen [132].

Pe lângă rolul de scavenger pentru speciile reactive de oxigen este inhibitor al formării leukotrienei B_4 (LTB_4) fiind activ în unele afecţiuni inflamatorii în care MAN clasice (indometacina, piroxicam, diclofenac) nu sunt eficiente [132, 134].

Cel mai recent derivat din această serie este "selenomethylene blue" - selenoderivatul albastrului de metilen care se află în faza experimentărilor de laborator [108].

Prima etapă în biosinteza LBA o constituie transformarea fosfolipidelor în acid arahidonic sub acţiunea fosfolipazei A_2 [126]. Ca atare o categorie importantă de antiinflamatoare îşi exercită acţiunea prin inhibarea acestei enzime.

Au fost obţinuţi prin sinteză numeroşi derivaţi inhibitori ai fosfolipazei A_2: 1-alchileteri [101], cetoeteri [70, 193] sau produşi naturali (gravidin) [195] în special din organismele marine (manolide, secomanoalide, luffariellolide, luffolide, scalaradial, heteronemin, pseudopterosin, furodysin) [138].

Este important faptul că produşii naturali pot servi ca modele structurale de obţinere prin sinteză de noi inhibitori ai fosolipazei A_2 ce ar putea fi folosiţi ca medicamente antiinflamatoare.

Bibliografie

1. **Adams S.S., Mc Cullough K.F., Nicholson J.S.** - *Arzneim.Forsch/Drug Res.*, 1975, 25, 1786-1791
2. **Altmann H., Klein G., Wottawa A.** - *Arzneim.Forsch./Drug Res.*, 1975, 25, 293-297
3. **Arai I., Hamasaka Y., Futaki N., Takashi S., Yoshikawa K., Higuchi S., Otomo S.** - *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1993, 81, 3, 259-270
4. **Assandri A., Canali S., Biachetti C.** - *Drug Exptl. Clin. Res.*, 1993, 19, 89-95
5. **Azzolina O., Ghislandi V.** - *Il Farmaco* 1993, 48, 6, 713-724
6. **Barreiro E.J., Lima M.E.F.** - *J. Pharmaceut. Scie.*, 1992, 81, 12, 1219-1222
7. **Beasley R., Roche W., Holgate S.T.** - *Drugs* 1987, 37, Suppl. 1, 117-122
8. **Bell R.L., Brooks D.W., Young P.R., Lanni C., Stewart A.O., Bouska J., Balo P.E., Carter G.W.** - *Journal of Lipid Mediators* 1993, 6, 259-264
9. **Beu L., Russu J., Fărcăşanu I., Bora Gh.** - *Revista de Chimie* 1985, 36, 400-405
10. **Beu L., Herman M., Radu A.**, - *Brevet RSR 61 463*, 1975
11. **Beu L., Bora G., Popa V.** - *Brevet RSR 72 425*, 1977
12. **Beu L., Silaghi E., Bora G., Fărcăşanu I.** - *Brevet RSR 64 337*, 1978

Scanned with OKEN Scanner

13. **Beu L., Bora G., Fărcăşanu I., Russu J.** - *Brevet RSR 67 262*, 1977
14. **Beu L., Breazu D., Fărcăşanu I., Bora G., Russu J., Jugrestan F., Kevorkean M.** - *Brevet RSR 79 333*, 1980
15. **Beu L., Breazu D., Fărcăşanu I., Bora G., Russu J., Jugrestan F., Kevorkean M.** - *Brevet RSR 79 345*, 1980
16. **Beu L., Kevorkean M., Fărcăşanu I., Bora G., Geomolean H., Breazu D.** - *Brevet RSR 86 370*, 1980
17. **Bippi H., Frölich J.C.** - *Br. J. Clin. Pharmac.*, 1990, 29, 305-310
18. **Boissier J.R., Fichelle J., Horakova Z.** - *Therapie* 1967, 22, 157-162
19. **Boissier J.R., Genatz R., Fichelle J., Piarroux M.C.** - *Therapie* 1967, 22, 1257-1263
20. **Boltze K.H., Brendler O., Jakobi H., Opitz W., Raddatz S., Seidel P.R., Vollbrecht D.** - *Arzneim. Forsch.*, 1980, 30 (II), 1314-1325
21. **Boltze K.H., Bäcker U., Kreisfeld H.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 183-186
22. **Boltze K.H., Kreisfeld H.** - *Arzneim. Forsch.*, 1977, 27, 1300-1309
23. **Boltze K.H., Bäcker U., Kreisfeld H.** - *Arzneim. Forsch.*, 1982, 32, 187-189
24. **Boost G.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1975, 25, 281-287
25. **Bosca F., Miranda M.A., Vargas F.** - *J. Pharmaceut. Scie.*, 1992, 81, 2, 181-182
26. **Boschelli D.H., Connor D.T., Kuipers J., Wright C.D.** - *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1992, 2, 7, 705-708
27. **Boschelli D.H., Connor D.T., Hoefle M., Bornemeier D.A., Dyer R.D.** - *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1992, 2, 1, 69-72
28. **Brooks D.W., Basha A., Kerdesky F.A. J., Holms J.H., Ratajcyk J.D., Bhatia P., Moore J.L., Martin J.G., Schmidt S.P., Albert D.H., Dyer R.D., Young P., Carter G.W.** - *Bio. Med. Chem. Lett*, 1992, 2, 11, 1357-1360
29. **Brooks D.W., Albert D.H., Dyer R.D., Bouska J.B., Young P., Robert G., Machinist M., Carter G. W.** - *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1992, 2, 11, 1353-1356
30. **Brooks D.W., Schmidt S.P., Dyer R.D., Young P.R., Carter G.W.** - *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1992, 2, 10, 1309-1314
31. **Burgio G.R., Nespoli L., Michos N., Sarchi C.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1986, 36, (I), 968-971
32. **Casadebaig F., Dupin J.P., Gravier D., Hou G., Daret D., Bernard H., Larrue J., Boisseau M.** - *Thrombosis Research* 1991, 64, 631-636
33. **Ceppi Monti N., Gazzanigo A., Gianessello V., Stroppolo F., Lodola E.** - *Arzneim. Forsch. / Drug Res.*, 1992, 42 (I), 4, 556-559
34. **Chang J., Blaze K.E., Skowronek M., Marinari L., Carlson R.P.** - *The antiinflammatory action of Guanabenz is mediated through 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibition - European J. Pharmacol.*, sub tipar
35. **Chau T.T., Weichman M.B.** - *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1989, 248, 907-915
36. **Crawley G.C., Bird T.G.C., Bruneau P., Dowell R.I., Edwards P.N., Foster S.J., Girodeau J.M., McMillan R.M., Walker E.R.H., Waterson D.** - *Journal of Lipid Mediators*, 1993, 6, 239-257
37. **Cullen E.** - *J. Pharm. Scie*, 1984, 73, 5, 579-588
38. **Dănilă Gh.** - *Medicamente moderne de sinteză*, Ed. ALL, Bucureşti, 1994
39. **Dănilă Gh., Cotrău M., Nechifor M.** - *Ghid de date toxicologice*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1984
40. **Dănilă Gh., Ungureanu M., Pavelescu M., Rusu G., Sandu I.**, - *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat.* Iaşi, 1990, 94, 3-4, 581-586

Scanned with OKEN Scanner

41. **Dănilă Gh., Nechifor M.** - *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iaşi*, 1990, 94, 1, 151-156
42. **Dănilă Gh., Nechifor M., Gavriliţă L., Rusu G., Rădulescu D.** - *Brevet România 97 348*, 1988
43. **Dănilă Gh., Nechifor M., Gavriliţă L., Rusu G., Rădulescu D.** - *Brevet România 97 525*, 1989
44. **Dănilă Gh., Rusu G., Buiuc D.** - *Brevet România 102 818*, 1991
45. **Dănilă Gh., Rusu G.** - *Brevet România 104 614*, 1991
46. **Dănilă Gh., Bartic N.** - *Brevet România 98 192*, 1989
47. **Dănilă Gh., Bartic N.** - *Brevet România 98 193*, 1989
48. **Dănilă Gh., Nechifor M.** - *Brevet România 106 137*, 1993
49. **Dănilă Gh., Nechifor M., Ungureanu D.** - *Brevet România 104 721*, 1991
50. **Dănilă Gh., Rusu G., Nechifor M.** - *Brevet România 104 862*, 1991
51. **De Vos A., Vervoort L., Kinget R.** - *Int. J. Pharm.*, 1993, 92, 191-196
52. **Di Perri T., Auteri A., Caruso I., Corvetta A., Danieli G., Sarzi Puttini P. C., Scaricabarozzi I.** - *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1987, 25, 9, 479-482
53. **Dobrescu D.** - *Farmacoterapie practică*, Ed. Medicală Bucureşti, 1989
54. **Dorfman R.I.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1975, 25, 278-281
55. **Dreiser R.L., Tisne-Camus M.** - *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1993, 19, 3, 121-127
56. **Dreser H.** - *Pflügers Arch.*, 1899, 66, 306-318
57. **Elsom L.F., Chasseaud L.F., Ray J., Hawkins D.R.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1979, 28, 1155-1161
58. **Farina P.R., Graham A.G., Homon C.A., Lazer E.S., Hattox S.E., Riska P.S., Gundel R.H., Wegner C.D.** - *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1993, 265, 3, 483-489
59. **Fini A., Fazio G., Orienti I., Zecchi V., Rapaport I.** - *Pharm. Acta Helv.*, 1991, 7, 21-23
60. **Fini A., Fazio G., Rapaport I.** - *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1993, 19, 3, 81-88
61. **Flouzat C., Bresson Y., Mattio A., Bonnet J., Guillaumet G.** - *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 497-503
62. **Frigola J., Colombo A., Pares J., Martinez L., Sagarra R., Roser R.** - *Eur. J. Med. Chem.*, 1989, 24, 435-445
63. **Futaki N., Takahashi S., Yokoyama M., Arai I., Higuchi S., Otomo S.** - *Prostaglandins*, 1994, 47, 55-59
64. **Futaki N., Yoshikawa K., Hamasaka Y., Arai I., Higuchi S., Sizuka H., Otomo S.** - *Gen. Pharmac.*, 1993, 24, 1, 105-110
65. **Gallachi G., Marcolongo R.** - *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1993, 19, 3, 97-100.
66. **Gikalov I., Kaufmann R., Schuster O.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1982, 32, 423-426
67. **Gikalov I., Kaufmann R., Schuster O.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1982, 32, 427-431
68. **Giordano M., Capelli L., Chionese U.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1975, 25, 435-437
69. **Giovannini M., Longhi R., Besana R., Michos N., Sarchi C.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1986, 36, (I), 959-965
70. **Glaser K.B., Carlson R.P., Sung A., Bauer J., Lock Y-W, Holoway D., Sturm R., Hartman D., Walter T., Wolppel S., Howell R., Gray W., Grimes D., Kubrak D., Banker A., Kreft A., Weichman B.M.** - *Agents Actions*, 1993, 39, 30-32
71. **Grierson L., Perkins M.** *J.* - *Tetrahedron Letters*, 1993, 34, 46, 7463-7464
72. **Grimes D., Sturn R.J., Marinari L.R., Carlson R.P., Berkenkopff W., Musser J.H., Kreft A.F., Weichman B.M.** - *European Journal of Pharmacology*, 1993, 236, 217-228
73. **Haflinger F.** - *Brevet SUA 2 745 783*, 1956

Scanned with OKEN Scanner

74. **Hamon D.P.G., Massy-Westropp R.A., Newton J.L.** - *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, 4, 7, 1435-1438
75. **Hamon D.P.G., Massy-Westropp R.A., Newton J.L.** - *Tetrahedron Letters*, 1993, 34, 33, 5333-5336
76. **Hatzelmann A., Fruchtmann R., Mohrs K.H., Raddatz S., Müller-Peddinghaus R.** - *Biochemical Pharmacology*, 1993, 45, 1, 101-111
77. **Haynes D.R., Wright P.F.A., Gadd S.J., Whitehause M.W., Vernon-Roberts B.** - *Agents Actions*, 1993, 39, 49-58
78. **Hayward M.A., Howard G.A., Neuman R.G., Wood D.D., Weichman B., van Sickle D.C.** - *Agents Actions*, 1989, 26, 3/4, 310-318
79. **Herman M., Beu L.** - *Brevet RSR 58 014*, 1974
80. **Higgs A.G., Salmon A.J., Henderson B., Vane R.J.** - *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 1987, 84, 1417-1420
81. **Hiramatsu Y., Akita S., Salamin P.A., Maier R.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1990, 40 (II), 10, 1117-1124
82. **Hoang N.D.** - *Magnesium Research*, 1989, 2, 1 - 2, 108
83. **Humber L.G.** - *Medicinal Research Reviews*, 1987, 7, 1, 1 - 28
84. **Hutchinson J.H., Prasit P., Choo L.Y., Riendeau D., Charleson S., Evans J.F., Piechuta H., Ball R.G.** - *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1992, 2, 12, 1699-1702
85. **Hutt A.J., Kooloobandi A., Hanlon G.W.** - *Chirality*, 1993, 5, 596-601
86. **Ikeda T., Kakegawa H., Wiyataka H., Watsumoto H., Satuh T.** - *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1992, 2, 7, 709-714
87. **Ikuta H., Shirota H., Kobayashi S., Yamagishi Y., Yamada K., Yamatsu I., Katayama K.** - *J. Med. Chem.*, 1987, 30, 1995-1998
88. **Inone K., Fujisawa H., Sasaki Y., Nishimura T., Nishimura I., Inone Y., Yokota M., Masuda T., Ueda F., Shibata Y., Kimura K., Inone K., Komiya Y., Nishioka J.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1991, 41 (I), 228-235
89. **Inone K., Motonaga A., Nishimura T., Yokota M., Miki N., Fujisawa H., Ueda F., Shibata Y., Kimura K.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1991, 41 (I), 235-239
90. **Ito K., Kagaya H., Fukuda T., Yoshimo K., Nose T.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1982, 32, 49-55
91. **Ito K., Kagaya H., Satoh I., Tsukamoto G., Nose T.** - *Arzneim. Forsch/Drug Res.*, 1982, 32, 117-122
92. **Jackson W.T., Boyd R.J., Froelich L.L., Gapinski D.M., Mallett B.E., Sawyer J.S.** - *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 12, 1726-1734
93. **Jenoure P., Segesser B., Lühti U., Gremion G.** - *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1993, 19, 3, 129-137
94. **Kahns A.H., Jensen P.B., Mork N., Bundgaard H.** - *Acta Pharm. Nord.*, 1989, 1, 6, 327-336
95. **Kaltenbronn J.S., Scherer R.A., Short F.W., Jones E.M., Beatty H.R., Saka M.M., Williamson W.R.N.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1983, 33, 621-627
96. **Katayama K., Shirota H., Kobayashi S., Torato J., Ikuta H., Yamatsu I.** - *Agents Actions*, 1987, 21, 3/4, 269-271
97. **Katona G.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1975, 25, 327-332
98. **Kavanaugh A.F., Lipsky P.E.** - *Gold, Penicillamine, Antimalarials, and Sulfasalazine* - in "Inflammation: Basic, Principles and Clinical Corelates", Second Edition, Edited by J.I. Gallin, I.M. Goldstein, and R. Snyderman, Raven Press, Ltd., New York, 1992

Scanned with OKEN Scanner

99. Kauppila A., Vapaatalo H., Taskinen P.J. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1975, 25, 1082-1085
100. Kean W.F., Lock C.J.L., Howard-Lock H.E. - *The Lancet* 1991, 338, 1565-1568
101. Kohler C., Carroll M., Tarrant E., Torley L., Wissner A. - *Inflammation*, 1993, 17, 3, 245-261
102. Köppel C., Wagemann A., Tenczer J., Muth H. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1984, 34 (II), 836-837
103. Korolkiewicz Z., Hac E., Gagalo I., Gorczyca P., Lodzinska A. - *Agents Actions*, 1989, 26, 314, 355-359
104. Kramer J.B., Boscelli D.H., Connor D.T., Kostlan C.R., Flynn D.L., Dyer R.D., Bornemmeier D.A., Kennedy J.A., Wright C.D., Knipers P.J. - *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1992, 2, 12, 1655-1660
105. Kreft A.F., Failli A.A., Musser J.H., Kubrak D.M., Banker D.M., Steffan R., Demerson C.A., Nelson J.A., Shah U.S., Gray W., Marshall L.A., Hoelloway D., Sturm R., Carlson R.P., Berkenkopf J., Grimes D., Weichman B.M., Chang J.Y. - *Drug Exptl. Clin. Res.*, 1991, 17, 8, 381-387
106. Kriss E.E., Volceskova I.I., Grigorieva A.S., Yaţimirskii K.B., Budarin L.I. - *Coordinaţionnîe soedinenya metallov v mediţine*, Kiev Naukova dumka, 1986
107. Liss E., Robertson A. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1975, 25, 1792-1793
108. Leyck S., Oelschläger H., Parnham M.J. - *Agents Actions*, 1993, 38, 143-145
109. McLean J.R., Gluckman M.I. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1983, 33, 627-631
110. McMillan R.M., Spruce K.E., Crawley G.C., Walker E.R.H., Foster S.J. - *Br. J. Pharmacol.*, 1992, 107, 1042-1047
111. Menzel S., Beck W.S., Brune K., Geisslinger G. - *Chirality*, 1993, 5, 422-427
112. Mobilio D., Humber G.L., Katz H.A., Demerson A.C., Hughes P., Brigance R., - *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 2211-2217
113. Möller N.L., Dietzel K.E., Schneider H.T., Brune K. - *Eur. J. Med. Chem.*, 1989, 24, 463-469
114. Moser P., Sallmann A., Wiesenberg I. - *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 2358-2368
115. Müller-Peddinghaus R., Fruchtmann R., Ahr H-J, Beckermann B., Bühner K., Fugmann B., Junge B., Matzke M., Kohlsdorfer C., Raddatz S., Theisen-Popp T., Mohrs K-H. - *Journal of Lipid Mediators*, 1993, 6, 245-248
116. Murray W., Wachter M., Barton D., Forero-Kelly Y. - *Synthesis*, 1991, Ian, 18-20
117. Musser J.H., Kreft A.F. - *Drugs of the Future*, 1990, 15, 1, 73-80
118. Musser J.H., Kreft A.F., Bender R.H.W., Kubrak D.M., Grimes D., Carlson R.P., Hand J. M., Chang J. - *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 240-245
119. Nabata H., Uchino M., Okazaki A., Yamazaki T., Sakai K. - *Japan J. Pharmacol.*, 1987, 44, 93-96
120. Nabata H., Uchino M., Okazaki A., Sakai K. - *Japan J. Pharmacol.*, 1987, 44, 97-100
121. Nagai Y., Irie A., Nakamura H., Hino K., Uno H., Nishimura H. - *J. Med. Chem.*, 1982, 25, 1065-1071
122. Naito Y., Yamaura Y., Inone Y., Fukaya C., Yokoyama K., Nakagawa Y., Fujita T. - *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, 27, 645-654
123. Nakamura H., Yokoyama Y., Motoyoshi S., Ishii K., Imazu C., Seto Y., Kadokawa T., Shimizu M. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1983, 33, 1555-1568
124. Nechifor M., Dănilă Gh. - *Metabolismul lipidelor biologic active - Interacţiuni farmacologice*, Ministerul Industriei Chimice-IPAC-Redacţia, Bucureşti, 1984

Scanned with OKEN Scanner

125. **Noseda G., Fragiacomo C., Peruzzi M., Cremonesi P., Chimea B.** - *Int. J. Clin. Pharm. Res.*, 1988, 8, 3, 169-173
126. **Nuhn P., Koch K.** - *Pharmazie*, 1993, 48, 7, 494-508
127. **Nuhn P., Büge A., Harenberg P., Lettau H., Moschner K., Rauchmaul M., Schneider R.** - *Pharmazie* 1993, 48, 5, 340-342
128. **Orzalesi G., Gratteri P., Selleri S.** - *Eur. J. Med. Chem.*, 1990, 25, 197-201
129. **Pagella P.G., Bellavite O., Agozzino S., Dona G.C., Cremonesi P., De Santis F.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1983, 33, 716-726
130. **Pagella P.G., Agazzino S., Bellavite O., Dona G.C., Galimberti G., Cremonesi P.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1984, 1, 208-211
131. **Paradies H.P., Ziedrich H.K., Flämig H.H.** - *Eur. J. Med. Chem.*, 1990, 25, 143-156
132. **Parnham M.J., Leyck S., Kuhl P., Schalkwijk J., van der Berg W.B.** - *Int. J. Tiss Reac.*, 1987, 911, 45-50
133. **Parnham M.J., Graf E., Kuhl P., Leyck S.** - *Advances in inflammation Research*, vol. 12, 259-267, Edited by A. Lewis et al., Raven Press, Ltd., New York, 1988
134. **Parnham M.J., Biedermann J., Bittner Ch., Dereu N., Leyck S., Wetzig H.** - *Agents Actions* 1989, 27, 4, 306-308
135. **Pirkle W.H., Welch C.J., Lamm B.** - *J. Org. Chem.*, 1992, 52, 14, 3854-3860
136. **Podder S.K., Nakamura T., Nakashima M., Sasaki H., Nakamura J., Shibasaki J.** - *J. Pharmacobio-Dyn.*, 1988, 11, 324-329
137. **Podder S.K., Nakashima M., Nakamura T., Sasaki H., Nakamura J., Shibasaki J.** - *J. Pharmacobio-Dyn.*, 1986, 9, 917-922
138. **Potts B.C.M., Faulkner D.J.** - *Journal of Natural Products*, 1992, 55, 12, 1701-1717
139. **Prasit P., Belley M., Evans J.F., Gauthier J.Y., Leveille C., McFarlane C.S., MacIntyre E., Peterson L., Piechuta H., Therien M., Young R. N., Zamboni R.** - *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1991, 1, 11, 645-648
140. **Reiner G. von, Kruger U., Klemm K.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1981, 31, 649-655
141. **Riedel R.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1981, 31, 655-666
142. **Rimban V., Fernandez E., Torralba A., Sabater J.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1983, 33, 831-833
143. **Roderick P.J., Wilkes H.C., Meade T.W.** - *Br. J. Clin. Pharmac.*, 1993, 35, 219-226
144. **Rodrigo M.C., Ceballos A., Marino E., Cachaza J.M., Dominguez-Gil A., Kuemmerle H. P.** - *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1988, 26, 6, 320-322
145. **Rosenthal M., Bahous I.** - *Drugs Exptl. Clin. Res.*, 1993, 19, 3, 101-110
146. **Rovazi A.L., Vidal y Plana R.R., Casula P.L., Bizzarri D., Makovec F., Setnikar I.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1979, 29, 1116-1125
147. **Saratikov A.S., Prishchep T.P.** - *Farmakol. i toxikol.*, 1982, 2, 133-138
148. **Sato M., Yamaguchi A.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1982, 32, 379-382
149. **Sawyer J.S., Baldwin R.F., Sofia M.J., Floreancig P., Marder P., Saussy D.L., Froelich L.L., Silbaugh S.A., Stengel P.W., Cockerham S.A., Jackson W.T.** - *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 3982-3984
150. **Sawyer J.S., Baldwin R.F., Saussy D.L., Froelich L.L., Jackson W.T.** - *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 10, 1985-1990
151. **Sawyer J.S., Baldwin R.F., Froelich L.L., Saussy D.L., Jackson W.T.** - *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 10, 1981-1984
152. **Schiantarelli P., Cadel L., Acerbi O., Pavesi L.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1982, 32, 230-235

Scanned with OKEN Scanner

153. Schiatti P., Selva D., Galliani G., Baldoli E., Diena A., Glässer A., Leali M., Toya E. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1986, 36 (I), 102-109
154. Segawa Y., Ohya O., Abe T., Omata T., Tsuzuike N., Itokazu Y., Yoshida K. Tagashira E., Ueda I. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1992, 42 (II), 7, 954-958
155. Segawa Y., Omata T., Abe T., Tsuzuike N., Itokazu Y., Yoshida K., Ueda, I. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1992, 42 (II), 10, 1232-1235
156. Senda S., Fujimura H., Izumi H. - *Brevet Japonia 113*, 1965 (C. A. 62, 14693 h)
157. Senda S., Fujimura H., Izumi H. - *Brevet Japonia 397*, 1965 (C. A. 63, 18109 f)
158. Senda S., Fujimura H., Izumi H. - *Brevet Japonia 7914*, 1965 (C. A. 64, 126957 f)
159. Senda S., Fujimura H., Izumi H. - *Brevet Japonia 7911*, 1965 (C. A. 64, 12694 h)
160. Shanbhag V.R., Crieder A.M., Gokhale R., Harpalani A., Dick R.M. - *J. Pharm. Scie.*, 1992, 81, 2, 149-154
161. Shen T. Y. - *Brevet SUA 3 161 654*, 1964
162. Shirota H., Kobayashi S., Terate H., Skuma Y., Yamada K., Ikuta H., Yamagishi Y., Yamatsu I., Katayama K. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1987, 37 (II), 936-940
163. Shirota H., Katayama K., One H., Chiba K., Kobayashi S., Torato K., Ikuta H., Yamatsu I. - *Agents Actions*, 1987, 21, 3/4, 250-252
164. Shirota H., Chiba K., Ono H., Yamamoto H., Koboyashi S., Terate K., Yamatsu I., Katayama K. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1987, 37 (II), 930-936
165. Shvarts G.Ya. - *Him. pharm. zhur.*, 1980, 9, 22-41
166. Shvarts G.Ya. - *Him. pharm. zhur.*, 1988, 11, 1317-1326
167. Singer F., Gruber J., Graber J., Reinhaler M., Thumb N. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1982, 32, 427-429
168. Singer F., Gruber J., Graber J., Reinhaler M., Thumb N. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1982, 32, 430-433
169. Strasser M., Cooper P., Dewald B., Payne I. - *Helvetica Chimica Acta*, 1988, 71, 1156-1176
170. Summers B.J., Mazdiyasni H., Hoems H.J., Ratajczyk D.J., Dyer D.R., Carter W.G. - *J. Med. Chem.*, 1987, 30, 574-580
171. Summers B.J., Gunn P.B., Martin G.J., Martin B.M., Mazdiyasni H., Stewart O.A., Young R.P., Bouska B.J., Goetze M.A., Dyer D.R., Brooks W.D., Carter W.G - *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1960-1964
172. Suzuki F., Kuroda T., Tamura T., Sato S., Ohmori K., Ichikawa S. - *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 2863-2870
173. Szekerke M., Horvath M. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1975, 25, 1016-1021
174. Tanaka K., Shimotori T., Makino S., Aikawa Y., Inaba T., Yoshida C., Takano S. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1992, 42 (II), 7, 935-944
175. Tanaka K., Makino S., Shimotori T., Aikawa Y., Inaba T., Yoshida C. - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1992, 42 (II), 7, 945-950
176. Tanaka K., Shimotori T., Makino S., Eguchi M., Asaoka K., Kitamura R., Yoshida C. - *J. Pharmacobio-Dyn.*, 1992, 15, 641-647
177. Tanaka K., Aikawa Y., Kawasaki H., Asaoka K., Inaba T., Yoshida C., - *J. Pharmacobio-Dyn.*, 1992, 15, 649-655
178. Toya E., Selva D., Schiatti O. - *J. Med. Chem.*, 1984, 27, 610-615
179. Unangst P.C., Connor D.T., Cetenko W.A., Sorenson R.J., Sircar J.C., Wright C.D., Schrier D.J., Dyer R.D. - *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3, 8, 1729-1734
180. Unangst P.C., Shrum G.P., Connor D.T., Dyer R.D., Schrier D.J. - *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 3691-3698

Scanned with OKEN Scanner

181. **Unangst P.C., Connor D.T., Cetenko W.A., Sorenson R.J., Kostlan C.R., Sircar J.C., Wright C.D., Dyer R. D., Schrier D. J.** - *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 322-328
182. **Van Daele P.G.H., Boey J.M., Sipido V.K., De Bruyn M.F.L., Janssen P.A.J.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1975, 25, 1495-1501
183. **Vidal y Plana R.R., Cifarelli A., Bizzarri D., Senin P., Makovek F.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1979, 29, 1126-1129
184. **Vinge E., Corell T., Andersson K.E.** - *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1984, 26, 711-717
185. **Yamada T., Deitch E., Specian R.D., Perry M.A., Balfour Sartor R., Grisham M.B.** - *Inflammation*, 1993, 17, 6, 641-662
186. **Vojtisek O., Kanakova D., Pavelka K., Handlova D.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1975, 25, 1308-1311
187. **Yamada I., Goda T., Kawata M., Mizuta H., Ogawa K., Yokoba T.** - *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, 37, 12, 3372-3375
188. **Yamamoto S.** - *Biochimica et Biophysica Acta* 1992, 1128, 117-131
189. **Yu M.J., McCowan J.R., Bertsch B., Ho P.P.K., Phebus L.A., Ruterbories K.J., Lindstrom T.D., Smallwood K.K., Simpson P.J.** - *Bio. Med. Chem. Lett.*, 1992, 2, 1, 59-62
190. **Wachter M., Ferro M.** - *Brevet SUA 4 826 868*, 1989
191. **Wei E.T., Thomas H.A.** - *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1992, 27, 645-654
192. **Weichman M.B., Chau T.T.** - *New Trends Lipid Mediators Res.*, Basel, Karger, 1989, 3, 124-129
193. **Wilkerson W., De Lucca I., Galbraith W., Kerr J.** - *Eur. J. Med. Chem.*, 1992, 27, 595-610
194. **Williams K.M., Day R.O., Breit S.N.** - *Biochemical Actions and Clinical Pharmacology of Anti-inflammatory Drugs* in "Advances in Drug Research", vol. 24, 123-198, Academic Press Limited 1993
195. **Wilson T.** - *Gen. Pharmacol.*, 1993, 24, 6, 1311-1318
196. **Wiseman E.H., Chang Y.H., Lombardino J.G.** - *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 1976, 26, 1300-1303
197. **Wong S., Lee S.J., Frierson M.R., Proch J., Miskowski T.A., Rigby B.S., Schmolka S.J., Naismith R.W., Kreutzer D.C., Lindquist R.** - *Agents Actions*, 1992, 37, 90-98
198. x x x *Brevet Anglia 1 174 535*, 1969
199. x x x *C. A.* 1939, 32, 2533
200. x x x *Farmacopeea Română*, Ediția a IX-a, Editura Medicală București, 1976
201. x x x *Farmacopeea Română*, Ediția a X-a, Editura Medicală București, 1993
202. x x x *The Merck Index*, tenth Edition, Merck and Co., INC, Rahway, NY., USA, 1983
203. x x x *USAN and the USP dictionary of drug names*, 1992.

Scanned with OKEN Scanner

INDEXUL SUBSTANȚELOR FARMACEUTICE ȘI PRODUSELOR FARMACEUTICE DUPĂ UTILIZĂRILE TERAPEUTICE

1. Anestezice generale

Acid γ-hidroxibutiric 1.2.4.1.
Alfadolon acetat 1.2.3.3.
Alfatésinc 1.2.3.2.
Alfaxalon 1.2.3.2.
Alphadione 1.2.3.2
Alvrane 1.1.4.5.
Apa cloroformată 1.1.3.1
Athesin 1.2.3.2.
Brevimytal natrium 1.2.1.2.
Calypsol 1.2.4.2.
Ciclopropan 1.1., 1.1.2.1.
Cloroform 1.1.3.1
Clorură de etil 1.1.3.2
Cyclonal 1.2.1.1.
Desfluran 1.1.4.6.
Diprivan 1.2.4.4.
Disoprofol 1.2.4.4.
Enfluran 1.1.4.5.
Enflurane 1.1.4.5.
Enfrane 1.1.4.5.
Epontol 1.2.2.1
Etena 1.1.
Eter anestezic 1.1.4.1.
Eter etilic 1.1.1., 1.1.4.1.
Eter vinilic 1.1.4.2
Etomidat 1.2.4.3.
Evipan 1.2.1.1.
Fenilbutazona 1.1.3.1.
Fluthane 1.1.3.3.
Forene 1.1.4.4.
Halotan 1.1.1.
Halothan 1.1.3.3.
Halothane 1.1.3.3.
Hexobarbital 1.2.1.1.
Hidroxidion hemisuccinat de sodiu 1.2.3.1.
Hypnomidate 1.2.4.3.
Inactin 1.2.1.3.
Isoflurane 1.1.4.4.
Kelen 1.1.3.2.
Ketalar 1.2.4.2.
Ketamin 1.1.1.
Ketamine 1.2.4.2.
Methohexital 1.2.1.2.
Methoxyflurane 1.1.4.3.
Narcamon 1.2.4.2.
Natrium oxybutyricum 1.2.4.1.
Penthrane 1.1.4.3
Pentothal 1.2.1.4.
Phadialothan 1.1.3.3.
Presuren 1.2.3.1.
Propanidid 1.2.2.1.
Propofol 1.2.4.4.
Protoxid de azot 1.1.1.
Saliform 1.1.3.1.
Solutio cloroformi 0,05% 1.1.3.1.
Thiobutabarbital 1.2.1.3.
Thiopental 1.2.1.4.
Tiopental 1.1.1.
Thiopentone sodium 1.2.1.4.
Viadril 1.2.3.1.
Volonarcon 1.2.4.2.

2. Hipnotice și sedative

Acid barbituric 2.6.
Alpidem 2.8., 2.8.2.
Alurate 2.6.2.4.
Amaphen 2.6.2.1.
Ammonii bromidum 2.1.1.
Amobarbital 2.6., 2.6.2.2.
Amobarbital sodic 2.6.2.3.
Amylbarb 2.6.2.2.
Amytal 2.6.2.2.
Ananxyl 2.8.2.
Aprobarbital 2.6.2.4.
Barbital 2.6.1.1.
Barbital sodic 2.6.1.2
Benozil 2.9.4.
Bromizoval 2.5.1.
Bromizovalum 2.5.1.
Bromoval 2.5.1.
Bromura de amoniu 2.1.1.
Bromura de calciu 2.1.3.
Bromura de potasiu 2.1.2.
Bromura de sodiu 2.1.4.
Bromura de stronțiu 2.1.5.
Bromuri 2.1.
Brotizolam 2.9.11.

Scanned with OKEN Scanner

Butabarbital 2.6.
Butabarbital sodium 2.6.2.5.
Butalbital 2.6.2.1
Calcii bromidum 2.1.3.
Chloral betaine 2.2.3.
Ciclobarbital 2.6., 2.6.3.3.
Cloral hydrate 2.2.2.
Clorbutanol 2.3.1.
Clorhexadol 2.2.5.
Cyclobarbital 2.6.3.3.
Cyclosedal 2.6.3.3.
Dalmadorm 2.9.4.
Dalmane 2.9.4.
Depas 2.9.12.
Domnamid 2.9.9.
Dormital 2.6.2.2.
Dormonoct 2.9.13.
Doxans 2.9.5.
Doxefazepam 2.9.5.
Elimin 2.9.3.
Erimin 2.9.3.
Estazolam 2.9.9.
Etaqualone 2.7.2.
Ethclorvinol 2.3.2.
Etizolam 2.9.12.
Etodroxizin 2.10.2.
Eurodin 2.9.9.
Fenodormo 2.6.3.3.
Flunitrazepam 2.9.2.
Flurazepam 2.9.4., 2.9.5.
Flurazepam diclorhidrat 2.9.4.
Flurazepam monoclorhidrat 2.9.4.
Gardenal 2.6.1.3.
Glutethimide 2.4.1.
Glutetimid 2.4.1.
Glutetimida 2.4.1.
Halcion 2.9.10.
Haloxazolam 2.9.8.
Halvane 2.9.13.
Hexobarbital 2.6.
Hidrat de amilen 2.3.3.
Hipnosedon 2.9.2.
Hypnon 2.9.3.
Hypnodorm 2.9.2.
Indunox 2.10.2.
Imovane 2.10.1.
Kalii bromidum 2.1.2.
Lendormin 2.9.11.
Levanoxol 2.9.7.
Lilizepam 2.9.7.
Loprazolam 2.9.13.
Luminal 2.6.1.3.
Mecloqualone 2.7.3.
Medinal 2.6.1.2.
Mephobarbital 2.6.
Methaqualon 2.7.1.
Metharbital 2.6.
Methylpentynol 2.3.4.
Methyprylon 2.4.2.
Narcozep 2.9.2.
Natrii bromidum 2.1.4.
Noludar 2.4.2.
Normison 2.9.7.
Novodorm 2.9.10
Nimetazepam 2.9.3.
Nitrazepam 2.9.1.
Numbon 2.9.1.
Paraldehida 2.2.1.
Pentaeritrolcloral 2.2.4.
Pentobarbital 2.6.
Pentobarbital sodium 2.6.3.1.
Petrichloral 2.2.4.
Phenobarbital 2.6., 2.6.1.3.
Phenobarbital sodium 2.6.1.4.
Phrenilin 2.6.2.1.
Plexonal 2.6.2.1.
Prodorm 2.6.3.3.
Quazepam 2.9.6.
Rapidal 2.6.3.3.
Restoril 2.9.7.
Rohypnol 2.9.2
Roipnol 2.9.2.
Secobarbital 2.6.
Secobarbital sodium 2.6.3.2.
SL 800750 - 23 N 2.8.1.
Somelin 2.9.8.
Songar 2.9.10.
Sonin 2.9.13.
Stilnox 2.8.1.
Strontii bromidum 2.1.5.
Talbutal 2.6., 2.6.2.6.
Tasedan 2.9.9.
Temazepam 2.9.7.
Temodal 2.9.6.
Tiopental 2.6.
Triad 2.6.2.1.
Triazolam 2.9.10.
Triclofos sodium 2.2.6.
Tuinal 2.6.2.2.
Veronal sodic 2.6.1.2.
Vitaphren 2.6.2.2.
Zolpidem 2.8., 2.8.1.
Zopiclone 2.10.1.

3. Tranchilizante

Alapryl 3.3.13.
Alepam 3.3.3.
Almazine 3.3.7.
Alprazolam 3.3.23.
Alzapam 3.3.7.
Andaxin 3.1.1.
Ansilan 3.3.5.
Anxon 3.3.19.

Scanned with OKEN Scanner

Atarax 3.2.1.
Atazina 3.2.1.
Bentazepam 3.3.21.
Benzoctamine 3.4.1.
Betavel 3.3.18.
Bromazepam 3.3.6.
Brozam 3.3.6.
Camazepam 3.3.16
Carbaxin 3.1.1.
Carisona 3.1.2.
Carisopodrol 3.1.2.
Chloromezanone 3.4.4.
Clobazam 3.3.24.
Clomethiazole 3.4.5.
Clopax 3.3.24.
Clorazepate dipotasium 3.3.15.
Clordiazepoxid 3.3.1
Clotiazepam 3.3.20.
Cloxazolam 3.3.18.
Clozan 3.3.20.
Contamex 3.3.19.
Convertal 3.3.17
Delorazepam 3.3.9.
Demadar 3.3.8.
Demetrin 3.3.12.
Diazepam 3.3.2., 3.3.3., 3.3.8., 3.3.9., 3.3.11., 3.3.19.
Dinstranеurin 3.4.5.
Distensan 3.3.20.
Domar 3.3.11.
Dormicum 3.3.22.
Duna 3.3.11.
Durax 3.2.1.
Durazanil 3.3.6.
Durazepam 3.3.3.
Etifoxine 3.4.3.
Fludiazepam 3.3.10.
Frisin 3.3.24.
Frisium 3.3.24
Gepirone 3.
Glorium 3.3.5.
Grandaxin 3.3.25
Grandaxine 3.3.25.
Halazepam 3.3.13.
Hializan 3.3.17.
Hidroxizin 3.2.1.
Hydroxyzin 3.2.1.
Hypnodin 3.4.2.
Hypnovel 3.3.22.
Idalprem 3.3.7.
Ipsapirone 3.
Karidium 3.3.24.
Ketazolam 3.3.19.
Lasazepam 3.3.5.
Lexomil 3.3.6.
Lexotan 3.3.6.
Librium 3.3.1.
Limpidon 3.3.16.
Loftran 3.3.19.
Loramet 3.3.14.
Lorazepam 3.3.7.
Lormetazepam 3.3.14.
Madar 3.3.8.
Medazepam 3.3.5.
Mefenesin carbamat 3.1.
Megasedan 3.3.5.
Mephenesin 3.1.
Mepiprazole 3.4.7.
Meprobamat 3.1., 3.1.1.
Meprotam 3.1.1.
Midazolam 3.3.22.
Miltown 3.1.
Multipax 3.2.1.
Muskel Trancopal 3.4.4.
Napoton 3.3.1.
Nobriu 3.3.5.
Nobrium 3.3.5.
Noctamid 3.3.14.
Nordazepam 3.3.8., 3.3.13.
Novoxapam 3.3.3.
Oxanamide 3.4.6.
Oxazepam 3.3.3., 3.3.4., 3.3.19
Oxazepam succinat de sodiu 3.3.4.
Oxazolam 3.3.17.
Paxipam 3.3.13.
Paxor 3.3.16.
Perlapine 3.4.2.
Pinazepam 3.3.11.
Prazepam 3.3.12.
Pronoctan 3.3.14.
Psiqodal 3.4.7.
Quiactin 3.4.6.
Raporan 3.3.5.
Resmit 3.3.5.
Rudotel 3.3.5.
Sedatival 3.3.7.
Seduxen 3.3.2.
Sepazon 3.3.18.
Serenal 3.3.17.
Sériel 3.3.25.
Solatran 3.3.19.
Stresam 3.4.3.
Tacitin 3.4.1.
Tacitine 3.4.1.
Tafil 3.3.23.
Tavor 3.3.7.
Temesta 3.3.7.
Tiadipona 3.3.21.
Tienor 3.3.20.
Tofisopam 3.3.25.
Tolestan 3.3.18.
Trankimazin 3.3.23.

Scanned with OKEN Scanner

Tranxene 3.3.15.
Tranxilium 3.3.8.
Tranxilum 3.3.15.
Trepidan 3.3.12.
Tybamat 3.1.3.
Tybatran 3.1.3.
Valinil 3.3.5.
Valium 3.3.2.
Vegesan 3.3.8.
Verstran 3.3.12.
Urbanyl 3.3.24.
Xanor 3.3.23.

4. Neuroleptice

Acepromazina 4.1.1.5.
Acetazina 4.1.1.5.
Acetophenazina 4.1.3.8.
Actazine 4.1.2.4.
Alimemazina 4.1.1.8.
Aminazin 4.1.1.2.
Anquil 4.3.4.
Aolept 4.1.2.3.
Apamin 4.1.2.3.
Atsetozin 4.1.1.5.
Benperidol 4.3.4.
BMY 14802 4.5.1.
Butaperazina 4.1.3.4.
Butirofenona 4.3.
Calmotal 4.1.1.1.
Carbidin 4.7.1.
Carfenazina 4.1.3.9.
Cianatil 4.1.1.7.
Clebopride 4.8.2.
Clopimozide 4.4.3.
Clordelazina 4.1.1.2.
Clorhidrat de clorpromazina 4.1.1.2.
Clorpromazina 4.1., 4.1.1.2.
Clorpromazine HCl 4.1.1.2
Clorprothixen 4.2.1.
Clozapine 4.5.1.
Compazine 4.1.3.1.
Concilium 4.3.4.
Cyamemazine 4.1.1.7.
Cyperon 4.4.4.
Dapotum 4.1.3.6.
Dartal 4.1.3.10.
Dartalan 4.1.3.10.
Daxolin 4.6.1.
Decentan 4.1.3.5.
Dehydrobenzperidol 4.3.3.
Dimezin 4.1
Diprazin 4.1.1.9.
Dixyrazine 4.1.3.11.
Dogmatil 4.8.1
Droleptan 4.3.3.
Droperidol 4.3.3
Emergil 4.2.2.
Emetiral 4.1.3.1.
Emonapride 4.8.2.
Esucos 4.1.3.11.
Etizin 4.1.
Fenactil 4.1.1.2.
Fenazil 4.1.1.9.
Fenotiazina 4.1., 4.1.1.
Flubepride 4.8.2
Fluorobutirofenone 4.3.
Flupentixol 4.2.2.
Flupentixoldecanoat 4.2.3.
Fluphenazine 4.1.3.6.
Fluphenazina decanoat 4.1.3.7.
Fluspirilen 4.4.1., 4.4.2.
Haldol 4.3.1.
Haloperidol 4.3., 4.3.1., 4.4.2.
Hidrogenmaleat de clorpromazina 4.1.1.2.
Homofenazina 4.1.4.1.
Imagotan 4.1.2.2.
Imap 4.4.1.
Lapenax 4.5.1.
Largactil 4.1.1.2.
Leponex 4.5.1.
Lepotex 4.5.1.
Leptryl 4.1.2.5.
Levomepromazina 4.1.1.6.
Lidone 4.7.2.
Liplarol 4.2.2.
Livranol 4.1.1.1.
Loxapac 4.6.1.
Loxapin 4.6.1.
Loxitane 4.6.1.
Lyorodin 4.1.3.6.
Lyorodin depot 4.1.3.6
Loxitane C 4.6.1.
Majeptil 4.1.3.3.
Mallorol 4.1.2.1.
Megalectil 4.1.3.4.
Meleril 4.1.2.1.
Metamin 4.2.2.
Metoclopramide 4.8.
Mesoridazina 4.1.2.2.
Mesoridazine 4.1.2.2.
Metapromazina 4.1.1.4.
Moban 4.7.2.
Modal 4.8.1.
Modecat 4.1.3.7.
Moditen 4.1.3.6.
Moditen decanoat 4.1.3.7.
Molindon 4.7.2.
Navane 4.2.4.
Nedeltran 4.1.1.8.
Nemactil 4.1.2.3.

Scanned with OKEN Scanner

Neulactil 4.1.2.3.
Neuleptil 4.1.2.3.
Neurocil 4.1.1.6.
Neuroplegil 4.1.1.1.
Novoridazine 4.1.2.1.
Nozinan 4.1.1.6.
Oldagen 4.1.4.1.
Opiran 4.4.2.
Orap 4.4.2.
Orap forte 4.4.2.
Orbinamon 4.2.4.
Oxypertin 4.7.3.
Panectyl 4.1.1.8.
Pasaden 4.1.4.1.
Pemitil 4.1.3.6.
Penfluridol 4.4.4.
Periciazina 4.1.2.3.
Perimetazina 4.1.2.5.
Perphenazina 4.1.3.5.
Phenergan 4.1.1.9.
Pimozide 4.4.2.
Piperacetazina 4.1.2.4.
Plegicil 4.1.1.5.
Plegomazin 4.1.1.2.
Prozin 4.1.1.2.
Psicoperidol 4.3.2.
Psymod 4.1.2.4.
Psyquil 4.1.1.3.
Proclorperazina 4.1.3.1.
Proketazine 4.1.3.9.
Proketazine maleat 4.1.3.9.
Promazina 4.1.1.1.
Prometazine 4.1., 4.1.1.9.
Protazin 4.1.1.9.
Quide 4.1.2.4.
Redeptin 4.4.1.
Remoxipride 4.8.2.
Repeltin 4.1.1.8.
Rezerpina 4.9.
Rimcazole 4.5.1.
Romergan 4.1.1.9.
Roscal 4.1.3.11.
Semap 4.4.4.
Serentil 4.1.2.2.
Siplarol 4.2.2.
Siqualine 4.1.3.7.
Siqualone 4.1.3.6.
Siquil 4.1.1.3.
Spiperona 4.3.5.
Spiroperidol 4.3.5.
Spiropitan 4.3.5.
Stelazine 4.1.3.2.
Sulpiride 4.8., 4.8.1
Taractan 4.2.1.
Tercian 4.1.1.7.
Thiopropazat 4.1.3.10.
Thioproperazine 4.1.3.3.
Tioridazin 4.1.2.1.
Tioridazina 4.1.2., 4.1.2.1., 4.1.2.2.
Tiotixen 4.2.4.
Tioxantena 4.2.
Trifluoperazin 4.1.3.2
Trifluoperazine 4.1.3.2.
Triflupromazine 4.1.1.3.
Trifluperidol 4.3.2.
Trilafon 4.1.3.5.
Trimeprazin 4.1.1.8.
Triptafen-M 4.1.3.5.
Tropapride 4.8.2
Truxil 4.2.1.
Tyrulen 4.1.3.4.
Vespin 4.1.1.3.

5. Antidepresive

Actomol 5.2.1.2.
Adaptol 5.1.6.1.
Agedal 5.1.4.1.3.
Alival 5.1.10.3
Almoxatone 5.2., 5.2.4.2.
Amineptine 5.1.4.1.3.
Amitriptilin 5.1.4.1.1.
Amitriptilina 5.1., 5.1.4.1.1.
Amitriptyline 5.1.4.1.1.
Anafranil 5.1.1.3.
Anamctrin 5.1.10.3.
Ansiopax, 5.1.3.1.
Antideprin 5.1.1.1.
Apo-amitryptyline 5.1.4.1.1.
Aponal 5.1.5.1.
Aropax 5.3.3.
Athymil 5.1.2.1.
Auroxix 5.2.4.3.
Azaphenum 5.1.10.1.
Bolvidon 5.1.2.1.
Brofaromine 5.2.4.5.
Buspirone 5.1.10.6.
Butriptilina 5.1.4.1.2.
Carbonat de litiu 5.4.1.
Caroxazone 5.2.4.4.
Carpipramina 5.1.1.1.
Centrolyse 5.1.4.1.2.
Citalopram 5.3.5.

Scanned with OKEN Scanner

Clomipramina 5.1.1.3.
Clorgilin 5.2.
Concordin 5.1.4.2.1.
Defekton 5.1.1.1.
Demethylorphenadrina 5.1.10.2
Deprex 5.1.3.1.
Desipramina 5.1., 5.1.1.4.
Desyrel 5.1.10.4.
Dibenzepin 5.1.3.1.
Dibenzoxine 5.1.4.1.3.
Dimetacrin 5.1.7.1.
Dixeran 5.1.6.1.
Doxepin 5.1.5.1.
Elamol 5.1.10.2
Elepsin 5.1.1.2.
Elronon 5.1.4.1.3.
Emovit 5.1.10.5.
Equilibrin 5.1.4.1.1.
Endep 5.1.4.1.1.
Evadene 5.1.4.1.2.
Evasidol 5.1.4.1.2.
Evlavil 5.1.4.1.1.
Faverin 5.3.4.
Fenelzin 5.2.
Fevarin 5.3.4.
Floxyfral 5.3.4.
Fluoxetine 5.3.1.
Fluvoxamine 5.3.4.
Gepirone 5.1.10.6.
Herphonal 5.1.1.5.
Hoe 249 5.1.10.10
Humoryl 5.2.4.1.
Hydiphen 5.1.1.3.
Hypnorex 5.4.1.
Imipramina 5.1., 5.1.1.1., 5.1.1.4.
Imipraminoxid 5.1.1.2.
Imiprex 5.1.1.2.
Imizin 5.1.1.1.
Incazanum 5.1.9.2.
Iproclozide 5.2.1.4.
Iproniazid 5.2., 5.2.1.5.
Ipsapirone 5.1.10.6., 5.1.10.7.
Isocarboxazid 5.2.1.6.
Istonil 5.1.7.1.
Laroxyl 5.1.4.1.1.
Liftil 5.1.9.1.
Linostil 5.1.7.1.
Litiu 5.4.
Litium carbonicum 5.4.1.
Ludiomil 5.1.8.1.
Mancon 5.1.4.1.3.
Manegan 5.1.10.4.
Maprolu-50 5.1.8.1
Maprotilin 5.1.8.1.
Marplan 5.2.1.6.
Marsilid 5.2.1.5.
MDL-72974 5.2.4.6.
Mebanazine 5.2.1.2.
Melitracen 5.1.6.1.
Meritol 5.1.10.3.
Metralindolum 5.1.9.2.
Miansan 5.1.2.1.
Mianserin 5.1.2.1.
Micalitum 5.4.1.
Moclobemide 5.2.4.3.
Nardil 5.2.1.1.
Nefazadone 5.1.10.9.
Nialamid 5.2., 5.2.1.7.
Niamid 5.2.1.7.
Nomifensine 5.1.10.3.
Norimipramine 5.1.1.4.
Nortriptilina 5.1.
Noveril 5.1.3.1.
Noxiptilina 5.1.4.1.3.
Oxibutirat de litiu 5.4.2.
Paroxetine 5.3.3.
Pertofran 5.1.1.4.
Phenelzine 5.2.1.1.
Pipofezine 5.1.10.1.
Pirlindole 5.1.9.1.
Prazinil 5.1.1.1.
Protriptilina 5.1.
Protriptyline 5.1.4.2.1.
Prozac 5.3.1.
Psicronizer 5.1.10.3.
Pyrazidol 5.1.9.1.
Safra 5.2.1.3.
Safrazine 5.2.1.3.
Sapilent 5.1.1.5.
Saroten 5.1.4.1.1.
Selegilin 5.2.
Sertraline 5.3.2.
Sinquan 5.1.5.1.
Stangyl 5.1.1.5.
Surodil 5.2.4.4.
Sursum 5.2.1.4.
Survector 5.1.4.1.3.
Thombran 5.1.10.4.
Thymeol 5.1.6.1.
Tiameptine 5.3.6.
Tofenacin 5.1.10.2.
Tolfacine 5.1.10.2.
Toloxatone 5.2., 5.2.4.1.
Tolvin 5.1.2.1.
Transabun 5.1.6.1.
Transamina 5.2.
Trazodone 5.1.10.4.
Trimipramine 5.1.1.5.
Trittico 5.1.10.4.
Tryptizol 5.1.4.1.1.
Venlafaxine 5.1.10.8.
Vicilan 5.1.10.5.

Scanned with OKEN Scanner

Viloxazine 5.1.10.5.
Vivactil 5.1.4.2.1.
Vivactyl 5.1.4.2.1.
Vivalan 5.1.10.5.
Vivarint 5.1.10.5

6. Antiepileptice

ACC-9653 6.4.2.
Acetazolamida 6.11
Acid valproic 6., 6.9.
ADD-55051 6.11
Aminoglutetimida 6.
Anexate 6.5.2.
Antelepsin 6.5.1.
Anthramycin 6.5.2.
Benzchlopropamide 6.
Benzobamilum 6.1.3.
Benzobarbital 6.1.2.
Benzonalum 6.1.2.
Bromura de potasiu 6.
Carbamazepina 6., 6.6.1.
Carbamazepine epoxide 6.6.2.
Celontin 6.8., 6.8.2.
Chlordiazepoxid 6.5., 6.5.3.
Clonazepam 6., 6.5.1.
Clonotril-2 6.5.1.
Clorazepate dipotassium 6.5.3.
2-(4-Clorobenzil)-glutarimida 6.8.6.
4-Clorobenzosulfamida 6.11.
CM 40142 6., 6.13.2.
Convulex 6.9.
Convulsofin 6.9.
Denzimol 6.14.9.
Depakene 6.9.
Depakin 6.9.
Depakine 6.9.
Deprakine 6.9.
Diazepam 6.5., 6.5.3.
Difenilhidantoina 6.
Dipropilacetamida 6.9.
Diprozin 6.9.
Disodiumfosfat esterul 3-hidroximetil-5,5-difenilhidantoinei 6.4.2.
Divalproex sodium 6.9.
Dizocilpine maleate 6.14.4.
Emeside 6.8.4.
Epiclase 6.7.1.
Epilim 6.9.
Eterobarb 6.1.4.
Ethosuximida 6., 6.8., 6.8.4.
Ethotoina 6., 6.4.4.
F-721 6.14.9.
Felbamate 6.14.8.
Fenitoin 6.4.1.
Fenitoina 6.
Fenobarbital 6., 6.1.1.
Fenytoin 6.4.1.
Flumazenil 6.5.2.
Flupirtine maleate 6.14.7.
Gabapentin 6., 6.13.3.
Gabrene 6.13.1.
Lamotrigine 6., 6.10., 6.10.1.
Librium 6.5.
LY 188544 6.12.
LY 188545 6.12.
LY 188546 6.12.
Mephenytoina 6., 6.4.3.
Mesantoin 6.4.3.
Methazolamide 6.11.
Methsuximida 6.
Methsuximide 6.8.2.
Milacemide hydrocloride 6.14.5.
Milontin 6.8., 6.8.1.
Morsuximide 6.8.3.
Mylepsin 6.2.1.
Mysoline 6.2.1.
Neurotop 6.6.1.
Oxacarbazepine 6.6.3.
Oxazepam 6.5., 6.5.3.
Paradione 6.3.2.
Paramethadiona 6., 6.3.2.
Peganone 6.4.4.
Pentetrazol 6., 8.13
Petilin 6.9.
Petinutin 6.8.2.
Petinimid 6.8.4.
Phenacemide 6.7.1.
Phenhydan 6.4.1.
Phensuximida 6., 6.8.1.
Phenurone 6.7.1.
Phenytoin 6.4.1.
Phetenylate 6.
Prazepam 6.5.3.
Primidone 6.2.1.
Progabide 6., 6.13.1.
Prosoline 6.2.1.
Puphemidum 6.8., 6.8.5.
Ralitoline 6.14.3.
Rivotril 6.5.1.
RO 15-1788 6.5.2.
Sedantoinal 6.4.3.
Sodium hydrogen bis-2-propylpentoate 6.9.
Stiripentol 6.14.1.

Scanned with OKEN Scanner

Suxinutin 6.8.4.
Taver 6.6.1.
Tegretol 6.6.1.
Topiramate 6.14.2.
Tranxene 6.5.3.
Trepal 6.3.1.
Trimetadionă 6., 6.3.1.
Valproat de calciu 6.9.
Valproat de sodiu 6.9.
Valpromide 6.9.
Vigabatrin 6., 6.13.2.
Zarontin 6.8., 6.8.4.
Zonisamide 6.14.6.

7. Antiparkinsoniene

A-77636 7.2.4.
Adamantan 7.2.
Aethpenalum 7.1.2.6.
Akatinol 7.2.3.3.
Akineton 7.1.4.4.
Amantadine 7.2.3.1.
Amedinum 7.1.2.5.
Apomorfina 7.2., 7.2.4.
Arpicolin Syrup 7.1.4.2.
Artane 7.1.4.1.
Atropina 7.1., 7.1.1.1.
Barkadopa 7.3.
Benapryzine hydrochloride 7.1.2.4.
Benserazid 7.3.1., 7.3.1.2.
Bentex 7.1.4.1.
Benzatropin 7.1.3.2.
Biperiden 7.1.4.4.
Bornaprine 7.1.2.3.
Brizin 7.1.2.4.
Bromocriptine 7.2.1.1.
Budipin 7.3.2.2.
Caramiphen 7.1.2.1.
Carbidopa 7.3.1., 7.3.1.1.
CGP 28014 7.3.3.2.
Circularina 7.2.2.1.
Cogentinol 7.1.3.2.
Cuvalit 7.2.1.2.
Cycrimine hydrochloride 7.1.4.5.
Dioxifenilalanina 7.3.
Diphenyltropin hydrochloride 7.1.2.2.
DOPA 7.3.
Dopamina 7.3.
Fenidil 7.1.4.1.
Gludantanum 7.2.3.2.
Larodopa 7.3.
Lergotrile 7.2.1.3.
Levodopa 7.3., 7.3.1., 7.3.1.1., 7.3.1.2.
Lisuride 7.2.1.2.
Madopar 7.3.
Madopar 7.3.1.2.
Memantine 7.2.3.3.
Movergan 7.3.2.1.
Nacom-100 7.3.1.1.
Nitecapone 7.3.3.1.
Norflex 7.1.3.1.
Orphenadrine citrate 7.1.3.1.
Parkes Plus 7.1.4.3.
Parkinsan 7.3.2.2.
Parks 12 7.1.4.3.
Peragit 7.1.4.1.
Pergolide 7.2.1.4.
Piribendil 7.2., 7.2.2.1.
Pravidel 7.2.1.1.
Pridinol 7.1.4.3.
Procyclid 7.1.4.2.
Procyclidine hydrochloride 7.1.4.2.
Rescaps-D 7.1.2.1.
Ro 16-6327 7.3.2.2.
Ro 40-7592 7.3.3.3.
Romparkin 7.1.4.1.
Scopolamina 7.1.
Selegilinum 7.3.2.1.
Sinemet 7.3.1.2.
Sormodren 7.1.2.3.
Sulfat de atropină 7.1.1.1.
Tasmolin 7.1.4.4.
Trihexyphenidyl hydrochloride 7.1.4.1.
Trivastal 7.2.2.1.
Tropacin 7.1.2.2.
Tuss-Ade 7.1.2.1.
Viregyt 7.2.3.1.
Viregyt-K 7.2.3.1.

8. Stimulante ale SNC

Actedron 8.2.1.
Afatin 8.2.2.
Ahypnon 8.5.
Almitrine 8.6.
Amfetamin 8.2.1.
Amfetamina 8.2.1.

Scanned with OKEN Scanner

Amfetamine 8.2.
Amfetamini sulfas 8.2.1.
Amfetaminil 8.2.4.
Aminophenazole 8.9.
Amphactex 8.2.2.
AN-1 8.2.4.
Bemegride 8.5.
Bemegridum 8.5.
Bemegrin 8.5.
Benzedrin 8.2.1.
Cafeina natriu benzoic 8.1.1.
Cafeină și acid citric 8.1.2.
Cafeină și benzoat de sodiu 8.1.3.
Cofeine 8.1.1.
Cafeinum 8.1.1.
Cafeinum et natrii banzoas 8.1.3.
Captagon 8.2.
Cardamin 8.11.
Cardiazol 8.13.
Cardiorapide 8.13.
Catovit 8.2.6.
Centedrin 8.4.
Cephedrine 8.2.5.
Clairvan 8.10.
Cofeinum et acidum citricum 8.1.2.
Coractiv 8.11.
Corafasa 8.11.
Coramin 8.11.
Corazon 8.11.
Corivaniol 8.10.
Cylert 8.12.
Deltamine 8.12.
Desoxyn 8.2.3.
Dexamed 8.2.2.
Dexamfetamini sulfas 8.2.2.
Dexamin 8.2.2.
Dexedrine 8.2.2.
Dimefline hydrochloride 8.7.
Docatone 8.8.
Dopram 8.8.
Doxapram 8.8.
Doxapril 8.8.
Etamivan 8.10
Eukraton 8.5.
Fencamfamin hydrochloride 8.3.
Fenetylline hydrochloride 8.1.4.
Ferndex 8.2.2.
Kethamed 8.12.
Maxiton 8.2.2.
Megimide 8.5.
Meridilum 8.4.
Metamfetamine 8.2.3.
Metamphex 8.2.3.
Methendrine 8.2.3.
Methylphenidate hydrochloride 8.4.
Metrazol 8.13.
Niketamid 8.11.
Niketamide 8.11.
Pemoline 8.12.
Pentetrazol 8.13.
Pervitin 8.2.3.
Prolintane hydrochloride 8.2.6.
Psicodelta 8.12.
Reactivan 8.3.
Remeflin 8.7.
Remefline 8.7.
Ritalin 8.4.
Romecor 8.10
Ronyl 8.12.
Serpatonil 8.4.
Sigmadyn 8.12.
Sindromid 8.12.
Stimol 8.12.
Stricnina 8.14.
Sulfat de stricnină 8.14.
Supergotal 8.13.
Tamilan 8.12.
Teobromina 8.1.1.
Teofilina 8.1.1.
Tradon 8.12.
Vallimida 8.10.
Vandid 8.10.
Vectarion 8.6.
Villescon 8.2.6.
Volitol 8.12.

9. Nootrope

Acid hopantenic 9.8.
Acephen 9.7.
Adlone 9.6.
Amacetam 9.1.2.
Aniracetam 9.1.3.
Atsefen 9.7.
Bicephalin 9.4.
Bonifen 9.4.
Cefalogen 9.4.
Cerutil 9.7.
Cervitalin 9.4.
CGS 5649 B 9.5.
Clofenoxine 9.7.
Cogitan 9.4.
Dipiridol 9.4.
DM-9348 9.1.4.
Enbol 9.4.
Encefabol 9.4.
Encephabol 9.4.
Exifone 9.6.
Hopanten 9.8.
Luncidril 9.7.
Meclofenoxat 9.7.
Meclofenoxati hydrochloridum 9.7.

Scanned with OKEN Scanner

Nizofenone 9.2.
Nootropil 9.1., 9.1.1.
Pantogam 9.8.
Piracebral 9.1.1.
Piracetam 9.1., 9.1.1.
Piramem 9.1., 9.1.1.
Piritinol 9.4.
Pramiracetam 9.1.2.
Prisotinol 9.5.
Pyritinol 9.4.
Ro 13-5057 9.1.3.
Z 4105 9.3.

10. Analgezice opioide

Acthylmorphini hydrochloridum 10.2.3.
Alfentanil 10.7.
Alfenta 10.7.2.4.
Alfentanil hydrochloride 10.7.2.4.
Algeril 10.7.3.4.
N-Alilnormetazocina 10.6.
Alphaprodine 10.7.1.2.
Anileridine 10.7.1.4.
Benzazocina 10.6.
Benzomorfan 10.6.
Bezitramide 10.7.3.2.
Burgodin 10.7.3.2.
Butorfanol 10.5., 10.5.2.
Ciramadol 10.9.2.
Citrat de cafeină 10.2.2.2.
Clorhidrat de codeină 10.2.2.1.
Clorhidrat de etilmorfină 10.2.3.
Clorhidrat de hidrocodonă 10.3.3.
Clorhidrat de hidromorfonă 10.3.1.1.
Clorhidrat de morfină 10.2.1.2.
Codamin 10.2.2.2.
Codeina 10.2.2.
Codeini hydrochloridum 10.2.2.1.
Codeini phosphas 10.2.2.2.
Codeinum 10.2.2.
Codenal 10.2.2.
Codenal cu acțiune prelungită 10.2.2.2.
Cosalgesic 10.11.1.
Crispin 10.9.1.
Cyclazocina 10.6.
Fasconal 10.2.2.2.
Fenpidon 10.7.3.3.
Fentanil 10.7.
Fentanyl 10.7.2.1.
Fetalest 10.7.2.1.
FK-33824 10.12.
Fortagesic 10.6.1.
Fortral 10.6.1
Fosfat de codeină 10.2.2.2.
Darvon 10.8.
Dextromoramide 10.11.2.
Dextropropoxyphene 10.11.1.
Dextropropoxyphene hydrochloride 10.11.1.
Dextropropoxyphene napsylate 10.11.1.
Dextrorfan 10.5.
Dezocine 10.11.4.
Diacetilmorfina 10.2.1., 10.2.4.
Diamorfina 10.2.4.
Diconal 10.7.3.3.
Dihidrocodeina 10.2.1.
Dihidromorfina 10.2.1.
Dilaudid 10.2.1., 10.3.1.1.
Dinorfina 10.12.
Dionina 10.2.3.
Diphenoxylate 10.7.
Dipidolor 10.7.3.1.
Dipipanone hydrochloride 10.7.3.3.
Distalgesic 10.11.1.
Dolantin 10.7.1.1.
Dolophine 10.8.1.
Doxpicomine 10.11.3.
Dromoran 10.5.1.
Du P 747 10.11.5.
Encefaline 10.12.
Endorfine 10.12.
Eptazocine 10.6.4.
Ethoheptazine 10.10.2
Extract uscat de opiu 10.1.1.2., 10.1.1.4.
GI 87084 B 10.7.2.4.
GR 45809 10.7.3.4.
GR 103543 10.11.5
Heroina 10.2.1., 10.2.4.
Hidrocodonă 10.2.1., 10.3.3.
Hidromorfon 10.3.1.1.
Hidromorfona 10.3.1.
Hidromorfon-atropină 10.3.1.1.
Hidromorfon-scopolamină 10.3.1.1.
14-Hidroximorfinona 10.3.2.
Hydromorphoni hydrochloridum 10.3.1.1.
Izometadona 10.8.
Ketobemidone 10.7.1.3.
Ketocyclazocina 10.6.
Kitadol 10.11.5.
Leritine hydrochloride 10.7.1.4.
Lethidrone 10.4.
Leu-Encefalina 10.12.
Levacetylmethadol 10.8.2.
Levomethadyl acetate 10.8.2.

Scanned with OKEN Scanner

Levorfanol 10.5., 10.5.1.
Lofentanil 10.7.2.2.
Lomotil 10.7.
Loperamida 10.7.
Mabron 10.9.1.
Meperidina 10.7.1.1.
Meptazinol 10.10.1.
Meptid 10.10.1.
α - Metadol 10.8.
β - Metadol 10.8.
Metadona 10.7., 10.8., 10.8.2.
Met-Encefalina 10.12.
Methadone hydrochloridum 10.8.1.
Metopon 10.3.5.
Mialgin 10.7.1.1.
Moradol 10.5.2.
Morfină 10., 10.1.1., 10.1.1.1., 10.1.1.2., 10.1.1.3., 10.1.1.4., 10.2.1., 10.2.1.2.
Morfină cu atropină 10.2.1.2.
Morfinan 10.2.1., 10.5.
Nalbuphine 10.3.6.
Nalorfina 10.2.1., 10.4., 10.6.
Nalorphinè 10.4.
Narphen 10.6.2.
Nisentil 10.7.1.2.
Norfin 10.4.
Normorfină 10.2.1., 10.4.
Nubain 10.3.6.
Numorphan 10.3.2.
Operidine 10.7.1.5.
Opiu 10.1.1.
Opium 10.1.1.
Oxicodonă 10.2.1., 10.3.4.
Oximorfonă 10.2.1., 10.3.2.
Palfium 10.11.2.
Pamedon 10.7.3.3.
Pamergan P 100 10.7.1.1.
Panalgin 10.10.2.
Paxalgesic 10.11.1.
Pentazocina 10.6., 10.6.1.
Percodan 10.3.4.
Petidina 10.7, 10.7.1.1.
Phenazocine 10.6.2.
Phenoperidine 10.7.1.5.
Phenylpiperidone 10.7.3.3.
Piridolan 10.7.3.1.
Piritramide 10.7.3.1.
Propiram 10.7.3.4.
Propoxyphene hydrochloride and Acetaminophen 10.11.1.
Pulbere de opiu 10.1.1.1., 10.1.1.3.
Pulbere de opiu și ipeca 10.1.1.3.
Rapifen 10.7.2.4.
Sedapin 10.6.4.
Sintalgon 10.8.1.
Sintalgon 10.8.1.
Sirop de codeină 10.2.2.
Sirop de opiu 10.1.1.5.
SKF 10047 10.6.
Stadol 10.5., 10.5.2.
Sublimaze 10.7.2.1.
Sufenta 10.7.2.3.
Sufetanil 10.7., 10.7.2.3.
Tablete expectorante 10.2.2.2.
Thalamonal 10.7.2.1.
Tifluadom 10.11.5.
Tilibac 10.11.5.
Tilidine 10.11.5.
Tinctura de opiu 10.1.1.4., 10.1.1.5.
Tonazocine mesylate 10.6.3.
Tramadol 10.9.1.
Tramal 10.9.1.
Tusomag 10.2.2.
U-50488 10.11.5.
Valoron 10.11.5.
Verstadol 10.5.2.
Zactane 10.10.2.

11. Analgezice, antipiretice, antiinflamatoare nesteroidiene

A-78773 11.16.20.
Abbott 62800 11.9.
Abbott 63162 11.9.
Acemetacin 11., 11.2.16.
Acetaminosalol 11.1.4.
Acetilsalicilat de aluminiu 11.1.7.
Acetilsalicilat de calciu 11.1.6.
Acetilsalicilat de cupru 11.1.7.
Acetilsalicilat de magneziu 11.1.7.
Acid acetilsalicilic 10.2.2.2., 11., 11.1., 11.1.5.
Acid bendazolic 11.2.21.
Acid bucloxic 11.4.4.
Acid diselenodipropionic 11.16.22.
Acid etodolic 11.8.1.
Acid flufenamic 11.5.4.
Acid meclofenamic 11.5.3.
Acid mefenamic 11.5.1.
Acid metiazinic 11.2.23.

Scanned with OKEN Scanner

Acid niflumic 11.6.3.
Acid protizinic 11.3.15.
Acid salicilic 11.1., 11.10.1.2.
Acid selenovaleric 11.16.22.
Acid spiric 11.1.
Acid tiaprofenic 11.3.10.
Acid tolfenamic 11.5.2.
Actol 11.6.3., 11.6.4.
Aldol 11.14.1.
Afloxan 11.2.15.
Ageroplas 11.16.4.
Albyl-selters 11.1.5.
Alclofenac 11.2.2.
Algocalmin 11.10.1.5.
Algopriv 11.13.1.
Algotrex 11.10.1.6.
Alminoprofen 11.3.4.
Almiral 11.2.5.
Alnovin 11.1.12.
Amfenac 11.2.4.
Aminofenazona 11.10.1.3.
Aminofenazona L 11.10.1.3.
Antinevralgic 11.14.2.
Antipirina 11.10.1.1.
Antrafenin 11.7.4.
Argun 11.2.2.
Artofen 11.3.1.
Artrodar 11.16.17.
Askine 11.1.5.
Aspegic 11.1.5.
Aspirina 11., 11.1.
AU-8001 11.2.9.
Auranofin 11.15.2.
Aurcotan 11.15.1.
Auropan 11.15.2.
Aurotioglucoza 11.15.1.
Azapropazone 11.16.15.
BAY x 1005 11.7.4.
Bendalina 11.2.21.
Bendazac 11.2.21.
Benetazon 11.10.2.7.
Benoxaprofen 11., 11.3.12.
Benzometan 11.10.1.12.
Benzpiperylone 11.10.1.12.
Benzydamine 11.16.10.
Bermoprofen 11.3.16.
BF 389 11.16.3.
Biarison 11.13.2.
Brufen 11.3.1.
Buclome 11.16.8.
Budirol 11.10.1.10.
Bufexamac 11.9., 11.9.2.
Bumadizon 11.10.2.4.
Bumaflex 11.10.2.4.
Butazin 11.10.2.1.
Butazolidin 11.10.2.1.
Butazona 11.10.2.1.
Butibufen 11.4.2.
Butilopan 11.4.2.
BW-755 C 11.
Calmopyrol 11.12.1.
Carprofen 11.3.13.
CBS-113A 11.
Cetanovo 11.2.18.
Chemiartrol 11.10.2.5.
Chlorthenoxazine 11.16.12.
Cibalgina 11.10.1.10.
Cincophen 11.7.1.
Cinmetacin 11., 11.2.18
Clidanac 11.16.1.
Clinoril 11.2.20.
Clofedin 11.10.2.2.
Clofezona 11.10.2.2.
Clometacin 11.2.19.
Clomixin 11.6.1.
Clonixeril 11.6.2.
Clopirac 11.2.6.
Clopiran 11.2.6.
Codamin 11.14.2.
CP-331 11.2.13.
Domureuma 11.2.12.
Declophen 11.2.5.
Deflogon 11.9.1.
Delimon 11.10.1.8.
Diacerein 11.16.17.
Diclofenac 11.
Diclofenac 11.
Diclofenac sodium 11.2.5.
Diclogestic 11.2.5.
Difenamizole 11.11.1.
Difenax 11.16.6.
Difenpiramide 11.16.6.
Difflam 11.16.10.
Diflunisal 11., 11.1., 11.1.13.
Diftalone 11.16.16.
Dimulcid 11.9.3.
Diproqualone 11.13.1.
Dipyrocetyl 11.1.11.
Dipyrone 11.10.1.15.
Ditazol 11.16.4.
Dolalgial 11.6.1.
Dolobid 11.1.13.
Dolongan 11.10.1.6.
Donalgin 11.6.3.
Droxaryl 11.9.2.
Dulcet 11.1.7.
Dupéran 11.2.19.
Dytransin 11.2.1.

Scanned with OKEN Scanner

E-5110 11.16.3.
Ebselen 11.16.22.
Elarzone 11.10.2.9.
Emorfazone 11.16.9.
Epifenac 11.2.5.
Epirizole 11.11.2.
Esfar 11.4.4.
Etodolac 11.8., 11.8.1.
Etofenamat 11.
Etofenamate 11.5.5.
Etogel 11.5.5.
Euminex 11.2.14.
Eumotol 11.10.2.4.
Famprofazone 11.10.1.9.
Fasconal 11.14.2.
Fasconal 11.1.5.
Feclan 11.2.3.
Feclobuzone 11.10.2.8.
Fehinizon 11.10.2.1.
Feldene 11.12.1.
Feloran 11.2.5.
Fenacetina 10.2.2.2.
Fenazona 11.10.1.1., 11.10.1.2.
Fenazonilaminometansulfonat de sodiu 11.10.1.4.
Fenazox 11.2.4.
Fenbufen 11., 11.4.3.
Fenclofenac 11.2.3.
Fendosal 11.1., 11.1.12.
Fenflumizole 11.16.19.
Fenilbutazona 11., 11.3.8.
Fenilbutazona 11.10.2.1.
Fenoprofen 11.3.3.
Fentiazac 11.2.12.
Feprazone 11.10.2.6.
Feximac 11.9.2.
Fisiodar 11.16.17.
Floctafenine 11.7.3.
Flogar 11.9.3.
Flunir 11.6.3.
Flupirtine maleat 11.16.7.
Fluproquazone 11.13.3.
Flurbiprofen 11.3.2.
Foragenac 11.2.5.
Fosfosal 11., 11.1., 11.1.8.
Froben 11.3.2.
Furodysin 11.16.22.
Gewodin 11.10.1.9.
Gidalon 11.2.3.
Glafenine 11.7.2.
Glifan 11.7.2.
Glucametacin 11., 11.2.14.
Gravidin 11.16.22.
Guanobenz 11.16.18.
Heteronemin 11.16.22.
Hotemin 11.12.1.
Hubersil 11.2.21.
Humedil 11.10.1.12.
Ibu-200 11.3.1.
Ibufenac 11.2.1., 11.3.8.
Ibuprofen 11., 11.3., 11.3.1.
Ibuprofene 11.3.1.
Ibuprofen-prodrug 11.3.1.
Ibuproxam 11.9., 11.9.1.
Ibustrin 11.4.1.
ICI D 2138 11.7.4., 11.16.22.
Idalon 11.7.3.
Idarac 11.7.3.
Ilvico 11.1.5.
Imadyl 11.3.13.
Indanal 11.16.1.
Indobufen 11.4.1.
Indocid 11.2.13.
Indomad 11.2.13.
Indometacin 11.2.13.
Indometacina 11., 11.2.13.
Indoprofen 11.3.6.
Irritren 11.2.10.
Isoxal 11.16.5.
Isoxepac 11.2.22.
Isoxicam 11.12.3.
KB-1043 11.16.11.
Ketoprofen 11.3., 11.3.7.
KF 17515 11.16.18.
L-674636 11.7.4.
Laraflex 11.3.9.
Larapam 11.12.1.
Lederfen 11.4.3.
Lodine 11.8.1.
Lonazolac 11.2.10.
Luffariellolide 11.16.22.
Luffolide 11.16.22.
LY 210073 11.16.22.
LY 255283 11.16.22.
LY 292728 11.16.22.
Manolide 11.16.22.
Maxicam 11.12.3.
MDL-035 11.16.14.
Meclomen 11.5.3.
Melaminosulfona 11.10.1.4.
Meralen 11.5.4.
Mervan 11.2.2.
Metamisole sodium 11.10.1.5.
Metian 11.2.23.
Minalfene 11.3.4.
Mobilex 11.12.2.
Mofebutazone 11.10.2.5.
Mofesal 11.10.2.5.

Scanned with OKEN Scanner

Monazone 11.10.2.5.
Morazone 11.10.1.8.
Morniflumat 11.6.4.
Movirene 11.1.11.
Nabumeton 11.
Nafazatrom 11.10.1.12.
Naprosin 11.3.9.
Naproxen 11., 11.3., 11.3.9.
Naprosyn 11.3.9.
Neopiran 11.10.1.6.
Nifenazona 11.10.1.6.
Niflam 11.6.4.
Niflan 11.3.14.
Nifluril 11.6.3., 11.6.4.
Niprofazone 11.10.1.7.
Noramidopirinmetansulfonat de sodiu 11.10.1.5
Noramidopyrinimethansulfonas natricus 11.10.1.5.
Noraminofenazona 11.10.1.5.
Novalgin 11.10.1.5.
Novamilsulphon 11.10.1.5.
Novopone 11.6.3.
NS-398 11.16.20., 11.16.21.
Opren 11.3.12.
Optalgin 11.10.1.5.
Oraflex 11.3.12.
Orudis 11.3.7.
Osodent 11.7.2.
Ossazin 11.16.12.
Oxametacin 11., 11.9., 11.9.3.
Oxaprozin 11.3.11.
Oxyphenbutazone 11.10.2.3.
Paduden 11.3.1.
Panadol 11.14.1.
Paracetamol 11., 11.14.1.
Paracetamol mixtur 11.14.1
Paramidin 11.16.8.
Pasalin 11.11.1.
Pemedolac 11.8., 11.8.2.
Pentoil 11.16.9.
Perclusone 11.10.2.2.
Perisoxal 11.16.5.
Phenacetina 11.14.2.
Phenylbutazonum 11.10.2.1.
Pipebuzone 11.10.2.9.
Piperylone 11.10.1.11.
Pirazolac 11.2.11.
Pirocrid 11.3.15.
Pirorheum 11.12.2.
Piroxicam 11.12.1.
Pirprofen 11.3.5.
Ponstan 11.5.1.
PPA 11.2.13.
Pranoprofen 11.3.14.
Prinalgin 11.2.2.
Probon 11.16.13.
Proglumetacin 11., 11.2.15.
Prolixan 11.16.15.
Propyphenazone 11.10.1.10.
Proquazone 11.13.2.
Protacine 11.2.15.
Pseudopterosin 11.16.22.
Quercetol 11.16.22.
Randutil 11.2.16.
Rangasil 11.3.5.
Ranitidina 11.2.13.
Ravalgene 11.10.1.7.
Refen 11.2.5.
Remethan 11.2.5.
Represil 11.10.2.6.
Retilon 11.16.16.
Rewodina 11.2.5.
Rewodina 100 retard 11.2.5.
Rheumanol 11.10.2.1.
Rheumavek 11.2.5.
Rheumon 11.5.5.
Rheumopyrin 11.10.2.1.
Rheumox 11.16.15.
Rhumalgan 11.2.5.
Ridaura 11.15.2.
Rimazolium metilsulfat 11.16.13.
Riscalon 11.2.12.
Rocador 11.10.2.8.
Rosimon-neu 11.10.1.8.
Roxicam 11.3.1.
Rupan 11.3.1.
Rutozid 11.16.22.
Safrol 11.2.20.
Salicilamida 11.1.9.
Salicilat de fenazona 11.10.1.2.
Salicilat de fenil 11.1.
Salicilat de imidazol 11., 11.1.2.
Salicilat de metil 11.1., 11.1.3.
Salicilat de sodiu 11.1., 11.1.1.
Sastridex 11.5.4.
SC-41930 11.16.22.
Scalaradial 11.16.22.
Secomanoalide 11.16.22.
Sedalgol 11.16.8.
Selenit de sodiu 11.16.22.
Selenocisteina 11.16.22.
Selenomethylene blue 11.16.22.
Selenometionina 11.16.22.
Selezen 11., 11.1., 11.1.2.
Sifenol-80 11.14.1.
SKF 86002 11.
Solantal 11.16.2.

Scanned with OKEN Scanner

Soripal 11.2.23.
Sotilen-20 11.12.1.
Sulfasalazina 11., 11.1.10.
Sulindac 11.2.20.
Suprofen 11.3.8.
Surgam 11.3.10.
T-614 11.16.20., 11.16.22.
Tanderil 11.10.2.3.
Tenoxicam 11.12.2.
Teoremac 11.2.14.
Tepoxalin 11.3., 11.11.3.
Theraflu 11.10.1.11.
Tiaramide 11.16.2.
Tilcotil 11.12.2.
Tilur 11.2.16.
Timegadin 11.16.18.
Tolectin 11.2.8.
Tolmetin sodium 11.2.8.
Tolniflumat 11.6.5.
Tormosyl 11.13.3.
Tranilsat 11.12.1.
Tratul 11.2.5.
Tribuzone 11.10.2.7.
Tropesin 11., 11.2.17.
Ulei de Sassafraz 11.2.20.
Ulei de Wintergreen 11.1.
Validil 11.10.2.3.
Vectren 11.12.3.
Voltaren 11.2.5.
Voltaren Emulgel 11.2.5.
Voltaren rapid 11.2.5.
Voltarol 11.2.5.
Zepelin 11.10.2.6.
Zomepirac sodium 11.2.7.
Wy-50295 11.3.9., 11.6.22., 11.7.4.

Scanned with OKEN Scanner

INDEX ALFABETIC

A

A-77636 7.24.
A-78773 11.16.20.
Abbott 62800 11.9.
Abbott 63162 11.9.
ACC-9653 6.4.2.
Acemetacin 11., 11.2.16.
Acephen 9.7.
Acepromazina 4.1.1.5.
Acetaminosalol 11.1.4.
Acetazina 4.1.1.5.
Acetazolamida 6.11.
Acetilsalicilat de aluminiu 11.1.7.
Acetilsalicilat de calciu 11.1.6.
Acetilsalicilat de cupru 11.1.7.
Acetilsalicilat de magneziu 11.1.7.
Acetophenazina 4.1.3.8.
Acid acetilsalicilic 10.2.2.2., 11., 11.1., 11.1.5.
Acid barbituric 2.6.
Acid bendazolic 11.2.21.
Acid bucloxic 11.4.4.
Acid diselenodipropionic 11.16.22.
Acid etodolic 11.8.1.
Acid flufenamic 11.5.4.
Acid γ-hidroxibutiric 1.2.4.1.
Acid hopantenic 9.8.
Acid meclofenamic 11.5.3.
Acid mefenamic 11.5.1.
Acid metiazinic 11.2.23.
Acid niflumic 11.6.3.
Acid protizinic 11.3.15.
Acid salicilic 11.1., 11.10.1.2.
Acid selenovaleric 11.16.22.
Acid spiric 11.1.
Acid tiaprofenic 11.3.10.
Acid tolfenamic 11.5.2.
Acid valproic 6., 6.9.
Actazine 4.1.2.4.
Actedron 8.2.1.
Actol 11.6.3., 11.6.4.
Actomol 5.2.1.2.
Adamantan 7.2.
Adaptol 5.1.6.1.
ADD-55051 6.11.
Adlone 9.6.
Adol 11.14.1.
Aethpenalum 7.1.2.6.
Aethylmorphini hydrochloridum 10.2.3.
Afatin 8.2.2.
Afloxan 11.2.15.
Agedal 5.1.4.1.3.
Ageroplas 11.16.4.
Ahypnon 8.5.
Akatinol 7.2.3.3.
Akineton 7.1.4.4.
Alapryl 3.3.13.
Albyl-selters 11.1.5.
Alclofenac 11.2.2.
Alemapm 3.3.3.
Alfadolon acetat 1.2.3.3.
Alfatésinc 1.2.3.2.
Alfaxalon 1.2.3.2.
Alfenta 10.7.2.4.
Alfentanil 10.7.
Alfentanil hydrochloride 10.7.2.4.
Algeril 10.7.3.4.
Algocalmin 11.10.1.5.
Algopriv 11.13.1.
Algotrex 11.10.1.6.
N-Alilnormetazocină 10.6.
Alimemazina 4.1.1.8.
Alival 5.1.10.3.
Almazine 3.3.7.
Alminoprofen 11.3.4.
Almiral 11.2.5.
Almitrine 8.6.
Almoxatone 5.2., 5.2.4.2.
Alnovin 11.1.12.
Alphadione 1.2.3.2.
Alphaprodine 10.7.1.2.
Alpidem 2.8., 2.8.2.
Alprazolam 3.3.23.
Alurate 2.6.2.4.
Alyrane 1.1.4.5.
Alzapam 3.3.7.
Amacetam 9.1.2.
Amantadine 7.2.3.1.
Amaphen 2.6.2.1.
Amedinum 7.1.2.5.
Amfenac 11.2.4.
Amfetamin 8.2.1.
Amfetamina 8.2.1.
Amfetamine 8.2.
Amfetamini sulfas 8.2.1.
Amfetaminil 8.2.4.
Aminazin 4.1.1.2.
Amineptine 5.1.4.1.3.

Scanned with OKEN Scanner

Aminofenazona 11.10.1.3.
Aminofenazona L 11.10.1.3.
Aminoglutetimida 6.
Aminophenazole 8.9.
Amitriptilin 5.1.4.1.1.
Amitriptilina 5.1., 5.1.4.1.1.
Amitriptyline 5.1.4.1.1.
Ammonii bromidum 2.1.1.
Amobarbital 2.6., 2.6.2.2.
Amobarbital sodic 2.6.2.3.
Amphactex 8.2.2.
Amylbarb 2.6.2.2.
Amytal 2.6.2.2.
AN-1 8.2.4.
Anafranil 5.1.1.3.
Anametrin 5.1.10.3.
Ananxyl 2.8.2.
Andaxin 3.1.1.
Anexate 6.5.2.
Anileridine 10.7.1.4.
Aniracetam 9.1.3.
Anquil 4.3.4.
Ansilan 3.3.5.
Ansiopax 5.1.3.1.
Antelepsin 6.5.1.
Anthramycin 6.5.2.
Antideprin 5.1.1.1.
Antinevralgic 11.14.2.
Antipirina 11.10.1.1.
Antrafenin 11.7.4.
Anxon 3.3.19.
Aolept 4.1.2.3.
Apa cloroformată 1.1.3.1.
Apamin 4.1.2.3.
Apo-amitryptyline 5.1.4.1.1.
Apomorfina 7.2., 7.2.4.
Aponal 5.1.5.1.
Aprobarbital 2.6.2.4.
Argun 11.2.2.
Aropax 5.3.3.
Arpicolin Syrup 7.1.4.2.
Artane 7.1.4.1.
Artofen 11.3.1.
Artrodar 11.16.17
Askine 11.1.5.
Aspegic 11.1.5.
Aspirina 11., 11.1.
Atarax 3.2.1.
Atazina 3.2.1.
Athesin 1.2.3.2.
Athymil 5.1.2.1.
Atropina 7.1., 7.1.1.1.
Atsefen 9.7.
Atsetozin 4.1.1.5.
AU-8001 11.2.9.
Auranofin 11.15.2.
Aureotan 11.15.1.
Auropan 11.15.2.
Aurotioglucoza 11.15.1.
Auroxix 5.2.4.3.
Azaphenum 5.1.10.1.
Azapropazone 11.16.15.

B

Barbital 2.6.1.1.
Barbital sodic 2.6.1.2.
Barkadopa 7.3.
BAY × 1005 11.7.4.
Bemegride 8.5.
Bemegridum 8.5.
Bemegrin 8.5.
Benapryzine hydrochlorine 7.1.2.4.
Bendalina 11.2.21.
Bendazac 11.2.21.
Benetazon 11.10.2.7.
Benoxaprofen 11., 11.3.12.
Benozil 2.9.4.
Benperidol 4.3.4.
Benserazid 7.3.1., 7.3.1.2.
Bentazepam 3.3.21.
Bentex 7.1.4.1.
Benzatropin 7.1.3.2.
Benzazocină 10.6.
Benzchlopropamide 6.
Benzedrin 8.2.1.
Benzobamilum 6.1.3.
Benzobarbital 6.1.2.
Benzoctamine 3.4.1.
Benzometan 11.10.1.12.
Benzomorfan 10.6.
Benzonalum 6.1.2.
Benzpiperylone 11.10.1.12.
Benzydamine 11.16.10.
Bermoprofen 11.3.16.
Betavel 3.3.18.
Bezitramide 10.7.3.2.
BF 389 11.16.3.
Biarison 11.13.2.
Biecephalin 9.4.
Biperiden 7.1.4.4.
BMY 14802 4.5.1.
Bolividon 5.1.2.1.
Bonifen 9.4.
Brevimytal natrium 1.2.1.2.
Bornaprine 7.1.2.3.
Brizin 7.1.2.4.
Brofaromine 5.2.4.5.
Bromazepam 3.3.6.
Bromizoval 2.5.1.

Scanned with OKEN Scanner

Bromizovalum 2.5.1.
Bromocriptin 7.2.1.1
Bromocriptinc 7.2.1.1.
Bromoval 2.5.1.
Bromura de amoniu 2.1.1.
Bromura de calciu 2.1.3.
Bromura de potasiu 2.1.2., 6.
Bromura de sodiu 2.1.4.
Bromura de stronțiu 2.1.5.
Bromuri 2.1.
Brotizolam 2.9.11.
Brozam 3.3.6.
Brufen 11.3.1.
Bucolome 11.16.8.
Budipin 7.3.2.2.
Budirol 11.10.1.10.
Bufexamac 11.9., 11.9.2.
Bumadizon 11.10.2.4.
Bumaflex 11.10.2.4.
Burgodin 10.7.3.2.
Buspirone 5.1.10.6.
Butabarbital 2.6.
Butabarbital sodium 2.6.2.5.
Butalbital 2.6.2.1.
Butaperazina 4.1.3.4.
Butazin 11.10.2.1.
Butazolidin 11.10.2.1.
Butazona 11.10.2.1.
Butibufen 11.4.2.
Butilopan 11.4.2.
Butirofenona 4.3.
Butorfanol 10.5., 10.5.2.
Butriptilina 5.1.4.1.2.
BW-755 C 11.

C

Cafeina natriu benzoic 8.1.1.
Cafeină și acid citric 8.1.2.
Cafeină și benzoat de sodiu 8.1.3.
Cafeinum 8.1.1.
Cafeinum et natrii benzoas 8.1.3.
Calcii bromidum 2.1.3.
Calmopyrol 11.12.1.
Calmotal 4.1.1.1.
Calypsol 1.2.4.2.
Camazepam 3.3.16.
Captagon 8.1.4.
Caramiphen 7.1.2.1.
Carbamazepina 6., 6.6.1.
Carbamazepine epoxide 6.6.2.
Carbaxin 3.1.1.
Carbidin 4.7.1.
Carbidopa 7.3.1., 7.3.1.1.
Carbonat de litiu 5.4.1.
Cardamin 8.11.
Cardiazol 8.13.
Cardiorapide 8.13.
Carfenazina 4.1.3.9.
Carisona 3.1.2.
Carisoprodol 3.1.2.
Caroxazone 5.2.4.4.
Carpipramina 5.1.1.1.
Carprofen 11.3.13.
Catovit 8.2.6.
CBS-113A 11.
Cefalogen 9.4.
Celontin 6.8., 6.8.2.
Centedrin 8.4.
Centrolyse 5.1.4.1.2.
Cephedrine 8.2.5.
Cerutil 9.7.
Cervitalin 9.4.
Cetanovo 11.2.18.
CGP 28014 7.3.3.2.
CGS 5649 B 9.5.
Chemiartrol 11.10.2.5.
Chloral betaine 2.2.3.
Chlordiazepoxid 6.5., 6.5.3.
Chloromezanone 3.4.4.
Chlorthenoxazine 11.16.12.
Cianatil 4.1.1.7.
Cibalgina 11.10.1.10.
Ciclobarbital 2.6., 2.6.3.3.
Ciclopropan 1.1., 1.1.2.1.
Cincophen 11.7.1.
Cinmetacin 11., 11.2.18.
Ciramadol 10.9.2.
Circularina 7.2.2.1.
Citalopram 5.3.5.
Citrat de cafeină 10.2.2.2.
Clairvan 8.10
Clebopride 4.8.2.
Clidanac 11.16.1.
Clinoril 11.2.20.
Clobazam 3.3.24.
Clofedin 11.10.2.2.
Clofenoxine 9.7.
Clofezona 11.10.2.2.
Clometacin 11.2.19.
Clomethiazole 3.4.5.
Clomipramina 5.1.1.3.
Clomixin 11.6.1.
Clonazepam 6., 6.5.1.
Clonixeril 11.6.2.
Clonotril-2 6.5.1.
Clopax 3.3.24.
Clopimozide 4.4.3.
Clopirac 11.2.6.
Clopiran 11.2.6.
Cloral hydrate 2.2.2.

Scanned with OKEN Scanner

Clorazepate dipotasium 3.3.15., 6.5.3.
Clorbutanol 2.3.1.
Clordelazina 4.1.1.2.
Clordiazepoxid 3.3.1.
Clorgilin 5.2.
Clorhexadol 2.2.5.
Clorhidrat de clorpromazina 4.1.1.2.
Clorhidrat de codeină 10.2.2.1.
Clorhidrat de etilmorfină 10.2.3.
Clorhidrat de hidrocodonă 10.3.3.
Clorhidrat de hidromorfonă 10.3.1.1.
Clorhidrat de morfină 10.2.1.2.
2-(4-Clorobenzil)-glutarimida 6.8.6.
4-Clorobenzosulfamida 6.11.
Cloroform 1.1.3.1.
Cloropromazina 4.1., 4.1.1.2.
Clorpromazine HCl 4.1.1.2
Clorprothixen 4.2.1.
Clorură de etil 1.1.3.2.
Clotiazepam 3.3.20.
Cloxazolam 3.3.18.
Clozan 3.3.20.
Clozapine 4.5.1.
CM 40142 6., 6.13.2.
Codamin 10.2.2.2., 11.14.2.
Codeina 10.2.2.
Codeini hydrochloridum 10.2.2.1.
Codeini phosphas 10.2.2.2.
Codeinum 10.2.2.
Codenal 10.2.2.
Codenal cu acțiune prelungită 10.2.2.2.
Cofeine 8.1.1.
Cofeinum et acidum citricum 8.1.2.
Cogetinol 7.1.3.2.
Cogitan 9.4.
Compazine 4.1.3.1.
Concilium 4.3.4.
Concordin 5.1.4.2.1.
Contamex 3.3.19.
Convertal 3.3.17.
Convulex 6.9.
Convulsofin 6.9.
Coractiv 8.11.
Corafasa 8.11.
Coramin 8.11.
Corazon 8.11.
Corivaniol 8.10.
Cosalgesic 10.11.1.
CP-331 11.2.13.
Crispin 10.9.1.
Cuvalit 7.2.1.2.
Cyamemazina 4.1.1.7.
Cyclazocina 10.6.
Cyclobarbital 2.6.3.3.
Cyclonal 1.2.1.1.
Cyclosedal 2.6.3.3.
Cycrimine hydrochloride 7.1.4.5.
Cylert 8.12.
Cyperon 4.4.4.

D

Dalmadorm 2.9.4.
Dalmane 2.9.4.
Dapotum 4.1.3.6.
Dartal 4.1.3.10.
Dartalan 4.1.3.10.
Darvon 10.8.
Daxolin 4.6.1.
Decentan 4.1.3.5.
Declophen 11.2.5.
Defekton 5.1.1.1.
Deflogon 11.9.1.
Dehydrobenzperidol 4.3.3.
Delimon 11.10.1.8.
Delorazepam 3.3.9.
Deltamine 8.12.
Demadar 3.3.8.
Demethylorphenadrina 5.1.10.2.
Demetrin 3.3.12.
Denzimol 6.14.9.
Depakene 6.9.
Depakin 6.9.
Depakine 6.9.
Depas 2.9.12.
Deprakine 6.9.
Deprex 5.1.3.1.
Desfluran 1.1.4.6.
Desipramina 5.1., 5.1.1.4.
Desoxyn 8.2.3.
Desyrel 5.1.10.4.
Dexamed 8.2.2.
Dexamfetamini sulfas 8.2.2.
Dexamin 8.2.2.
Dexedrine 8.2.2.
Dextromoramide 10.11.2.
Dextropropoxyphene 10.11.1.
Dextropropoxyphene hydrochloride 10.11.1.
Dextropropoxyphene napsylate 10.11.1.
Dextrorfan 10.5.
Dezocine 10.11.4.
Diacerein 11.16.17.
Diacetilmorfina 10.2.1., 10.2.4.
Diamorfina 10.2.4.
Diazepam 3.3.2., 3.3.3., 3.3.8., 3.3.9., 3.3.11., 3.3.19., 6.5., 6.5.3.
Dibenzepin 5.1.3.1.
Dibenzoxine 5.1.4.1.3.
Diclofenac 11.
Diclofenac 11.
Diclofenac sodium 11.2.5.
Diclogestic 11.2.5.
Diconal 10.7.3.3.

Scanned with OKEN Scanner

Difenamizole 11.11.1.
Difenax 11.16.6.
Difenilhidantoină 6.
Difenpiramide 11.16.6.
Difflam 11.16.10.
Diflunisal 11., 11.1., 11.1.13.
Diftalone 11.16.16.
Dihidrocodeină 10.2.1.
Dihidromorfină 10.2.1.
Dilaudid 10.2.1., 10.3.1.1.
Dimefline hydrochloride 8.7.
Dimetacrin 5.1.7.1.
Dimezin 4.1.
Dimulcid 11.9.3.
Dinorfina 10.12.
Dinstrancurin 3.4.5.
Dionina 10.2.3.
Dioxifenilalanina 7.3.
Diphenoxylate 10.7.
Diphenyltropin hydrochloride 7.1.2.2.
Dipidolor 10.7.3.1.
Dipipanone hydrochloride 10.7.3.3.
Dipiridol 9.4.
Diprazin 4.1.1.9.
Diprivan 1.2.4.4.
Dipropilacetamida 6.9.
Diproqualone 11.13.1.
Diprozin 6.9.
Dipyrocetyl 11.1.11.
Dipyrone 11.10.1.15.
Disodiumfosfat esterul 3-hidroximetil-5, 5-difenilhidantoine 6.4.2
Disoprofol 1.2.4.4.
Distalgesic 10.11.1.
Distensan 3.3.20.
Ditazol 11.16.4.
Divalproex sodium 6.9.
Dixeran 5.1.6.1.
Dixyrazina 4.1.3.11.
Dizocilpine maleate 6.14.4.
DM-9348 9.1.4.
Docatone 8.8.
Dogmatil 4.8.1.
Dolalgital 11.6.1.
Dolantin 10.7.1.1.
Dolobid 11.1.13.
Dologan 11.10.1.6.
Dolophine 10.8.1.
Domar 3.3.11.
Domnamid 2.9.9.
Domurcuma 11.2.12.
Donalgin 11.6.3.
DOPA 7.3.
Dopamina 7.3.
Dopram 8.8.
Dormicum 3.3.22.
Dormital 2.6.2.2.
Dormonoct 2.9.13.
Doxans 2.9.5.
Doxapram 8.8.
Doxapril 8.8.
Doxefazepam 2.9.5.
Doxepin 5.1.5.1.
Doxpicomine 10.11.3.
Droleptan 4.3.3.
Dromoran 10.5.1.
Droperidol 4.3.3.
Droxaryl 11.9.2.
Dulcet 11.1.7.
Duna 3.3.11.
Du P 747 10.11.5.
Dupéran 11.2.19.
Durax 3.2.1.
Durazanil 3.3.6.
Durazepam 3.3.3.
Dytransin 11.2.1.

E

E-5110 11.16.3.
Ebslen 11.16.22.
Elamol 5.1.10.2.
Elarzone 11.10.2.9.
Elepsine 5.1.1.2.
Elimin 2.9.3.
Elronon 5.1.4.1.3.
Emergil 4.2.2.
Emeside 6.8.4.
Emetiral 4.1.3.1.
Emonapride 4.8.2.
Emorfazone 11.16.9.
Emovit 5.1.10.5.
Enbol 9.4.
Encefabol 9.4.
Encephabol 9.4.
Encefaline 10.12.
Endep 5.1.4.1.1.
Endorfine 10.12.
Enfluran 1.1.4.5.
Enflurane 1.1.4.5.
Enfrane 1.1.4.5.
Epiclase 6.7.1.
Epifenac 11.2.5.
Epilim 6.9.
Epirizole 11.11.2.
Epontol 1.2.2.1.
Eptazocine 10.6.4.
Equilibrin 5.1.4.1.1.
Esfar 11.4.4.
Estazolam 2.9.9.

Scanned with OKEN Scanner

Esucos 4.1.3.11.
Etamivan 8.10.
Etaqualone 2.7.2.
Etena 1.1.
Eter anestezic 1.1.4.1.
Eter etilic 1.1.1., 1.1.4.1.
Eter vinilic 1.1.4.2.
Eterobarb 6.1.4.
Ethclorvinol 2.3.2.
Ethoheptazine 10.10.2.
Ethosuximida 6., 6.8., 6.8.4.
Ethotoina 6., 6.4.4.
Etifoxine 3.4.3.
Etizin 4.1.
Etizolam 2.9.12.
Etodolac 11.8., 11.8.1.
Etodroxizin 2.10.2.
Etofenamat 11.
Etofenamate 11.5.5.
Etogel 11.5.5.
Etomidat 1.2.4.3.
Erimin 2.9.3.
Eukraton 8.5.
Euminex 11.2.14.
Eumotol 11.10.2.4.
Eurodin 2.9.9.
Evadene 5.1.4.1.2.
Evasidol 5.1.4.1.2.
Evipan 1.2.1.1.
Evlavil 5.1.4.1.1.
Exifone 9.6.
Extract uscat de opiu 10.1.1.2., 10.1.1.4.

F

F-721 6.14.9.
Famprofazone 11.10.1.9.
Fasconal 10.2.2.2., 11.1.5.
Faverin 5.3.4.
Feclan 11.2.3.
Feclobuzone 11.10.2.8.
Felbamate 6.14.8.
Feldene 11.12.1.
Fehinizon 11.10.2.1.
Fenacetina 10.2.2.2.
Fenactil 4.1.1.2.
Fenazil 4.1.1.9.
Fenazona 11.10.1.1., 11.10.1.2.
Fenazonilaminometansulfonat de sodiu 11.10.1.4.
Fenazox 11.2.4.
Fenbufen 11., 11.4.3.
Fencamfamin hydrochloride 8.3.
Fenclofenac 11.2.3.
Fendosal 11.1., 11.1.12.
Fenelzin 5.2.
Fenetylline hydrochloride 8.1.4.
Fenflumizole 11.16.19.
Fenidil 7.1.4.1.
Fenilbutazonă 1.1.3.1., 11., 11.3.8.
Fenitoina 6.
Fenitoin 6.4.1.
Fenobarbital 6., 6.1.1., 10.2.2., 10.2.2.2.
Fenodormo 2.6.3.3.
Fenoprofen 11.3.3.
Fenotiazina 4.1., 4.1.1.
Fenpidon 10.7.3.3.
Fentanil 10.7.
Fentanyl 10.7.2.1.
Fentiazac 11.2.12.
Fenytoin 6.4.1.
Feprazone 11.10.2.6.
Ferndex 8.2.2.
Fetalest 10.7.2.1
Fevarin 5.3.4.
Feximac 11.9.2.
Fisiodar 11.16.17.
FK-33824 10.12.
Floctafenine 11.7.3.
Flogar 11.9.3.
Floxyfral 5.3.4.
Flubepride 4.8.2.
Fludiazepam 3.3.10.
Flumazenil 6.5.2.
Flunir 11.6.3.
Flunitrazepam 2.9.2.
Fluorobutirofenone 4.3.
Fluoxetine 5.3.1.
Flupentixol 4.2.2.
Flupentixoldecanoat 4.2.3.
Fluphenazina 4.1.3.6.
Fluphenazina decanoat 4.1.3.7.
Flupirtine maleate 6.14.7., 11.16.7.
Fluproquazone 11.13.3.
Flurazepam 2.9.4., 2.9.5.
Flurazepam diclorhidrat 2.9.4.
Flurazepam monoclorhidrat 2.9.4.
Flurbiprofen 11.3.2.
Fluspirilen 4.4.1., 4.4.2.
Fluthane 1.1.3.3.
Fluvoxamine 5.3.4.
Forene 1.1.4.4.
Foragenac 11.2.5.
Fortagesic 10.6.1.
Fortral 10.6.1.
Fosfat de codeină 10.2.2.2.
Fosfosal 11., 11.1., 11.1.8.

Scanned with OKEN Scanner

Frisin 3.3.24.
Frisium 3.3.24
Froben 11.3.2.
Furodysin 11.16.22.

G

Gabapentin 6., 6.13.3.
Gabrene 6.13.1.
Gardenal 2.6.1.3.
Gepirone 3., 5.1.10.6.
Gewodin 11.10.1.9.
GI 87084 B 10.7.2.4.
Gidalon 11.2.3.
Glafenine 11.7.2.
Glifan 11.7.2.
Glorium 3.3.5.
Glucametacin 11., 11.2.14.
Gludantanum 7.2.3.2.
Glutethimide 2.4.1.
Glutetimid 2.4.1.
Glutetimida 2.4.1.
GR 45809 10.7.3.4.
GR 103543 10.11.5.
Grandaxin 3.3.25.
Grandaxine 3.3.25.
Gravidin 11.16.22.
Guanabenz 11.16.18.

H

Halazepam 3.3.13.
Halcion 2.9.10.
Haldol 4.3.1.
Halotan 1.1.1.
Halothan 1.1.3.3.
Halothane 1.1.3.3.
Haloperidol 4.3., 4.3.1., 4.4.2.
Haloxazolam 2.9.8.
Halvane 2.9.13.
Heroina 10.2.1., 10.2.4.
Herphonal 5.1.1.5.
Heteronemin 11.16.22.
Hexobarbital 1.2.1.1., 2.6.
Hializan 3.3.17.
Hidrat de amilen 2.3.3.
Hidrocodonă 10.2.1., 10.3.3.
Hidrogenmaleat de clorpromazina 4.1.1.2.
Hidromorfon 10.3.1.1.
Hidromorfona 10.3.1.
Hidromorfon-atropina 10.3.1.1.
Hidromorfon scopolamina 10.3.1.1.
Hidroxidionhemisuccinat de sodiu 1.2.3.1.
14-Hidroximorfinona 10.3.2.
Hidroxizin 3.2.1.
Hipnosedon 2.9.2.
Hoe 249 5.1.10.10.
Homofenazina 4.1.4.1.
Hopanten 9.8.
Hotemin 11.12.1.
Hubersil 11.2.21.
Humedil 11.10.1.12.
Humoryl 5.2.4.1.
Hydiphen 5.1.1.3.
Hydromorphoni hydrochloridum 10.3.1.1.
Hydroxyzin 3.2.1.
Hypnodin 3.4.2.
Hypnodorm 2.9.2.
Hypnomidate 1.2.4.3.
Hypnon 2.9.3.
Hypnorex 5.4.1.
Hypnovel 3.3.22.

I

Ibu-200 11.3.1.
Ibufenac 11.2.1., 11.3.8.
Ibuprofen 11., 11.3., 11.3.1.
Ibuprofene 11.3.1.
Ibuprofen-prodrug 11.3.1.
Ibuproxam 11.9., 11.9.1.
Ibustrin 11.4.1.
ICI D 2138 11.7.4., 11.16.22.
Idalon 11.7.3.
Idalprem 3.3.7.
Idarac 11.7.3.
Ilvico 11.1.5.
Imadyl 11.3.13.
Imagotan 4.1.2.2.
Imap 4.4.1.
Imipramina 5.1., 5.1.1.1., 5.1.1.4.
Imipraminoxid 5.1.1.2.
Imiprex 5.1.1.2.
Imizin 5.1.1.1.
Imovane 2.10.1.
Inactin 1.2.1.3.
Incazanum 5.1.9.2.
Indanal 11.16.1.
Indobufen 11.4.1.
Indocid 11.2.13.
Indomad 11.2.13.
Indometacin 11.2.13.
Indometacina 11., 11.2.13.
Indoprofen 11.3.6.

Scanned with OKEN Scanner

Indunox 2.10.2.
Iproclozide 5.2.1.4.
Iproniazid 5.2., 5.2.1.5.
Ipsapirone 3., 5.1.10.6., 5.1.10.7.
Irritren 11.2.10.
Isocarboxazid 5.2.1.6.
Isoflurane 1.1.4.4.
Isoxal 11.6.5.
Isoxepac 11.2.22.
Isoxicam 11.12.3.
Istonil 5.1.7.1.
Izometadona 10.8.

K

Kalii bromidum 2.1.2.
Karidium 3.3.24.
KB-1043 11.16.11.
Kelen 1.1.3.2.
Ketalar 1.2.4.2.
Ketamin 1.1.1.
Ketamine 1.2.4.2.
Ketazolam 3.3.19.
Kethamed 8.12.
Ketobemidone 10.7.1.3.
Ketocyclazocina 10.6.
Ketoprofen 11.3., 11.3.7.
KF 17515 11.16.18.
Kitadol 10.11.5.

L

L-674636 11.7.4.
Lamotrigine 6., 6.10., 6.10.1.
Lapenax 4.5.1.
Laraflex 11.3.9.
Larapam 11.12.1.
Largactil 4.1.1.2.
Larodopa 7.3.
Laroxyl 5.1.4.1.1.
Lasazepam 3.3.5.
Lederfen 11.4.3.
Lendormin 2.9.11.
Leponex 4.5.1.
Lepotex 4.5.1.
Leptryl 4.1.2.5.
Lergotrile 7.2.1.3.
Leritine hydrochloride 10.7.1.4.
Lethidrone 10.4.
Leu-Encefalina 10.12.
Levacetylmethadol 10.8.2.
Levanxol 2.9.7.
Levodopa 7.3., 7.3.1., 7.3.1.1., 7.3.1.2.
Levomepromazina 4.1.1.6.
Levomethadyl acetate 10.8.2.
Levorfanol 10.5., 10.5.1.
Lexomil 3.3.6.
Lexotan 3.3.6.
Librium 3.3.1., 6.5.
Lidone 4.7.2.
Liftil 5.1.9.1.
Lilizepam 2.9.7.
Limpidon 3.3.16.
Linostil 5.1.7.1.
Liplarol 4.2.2.
Lisuride 7.2.1.2.
Litiu 5.4.
Litium carbonicum 5.4.1.
Livranol 4.1.1.1.
Lodine 11.8.1.
Lofentanil 10.7.2.2.
Loftran 3.3.19.
Lomotil 10.7.
Lonazolac 11.2.10.
Loperamida 10.7.
Loprazolam 2.9.13.
Loramet 3.3.14.
Lorazepam 3.3.7.
Lormetazepam 3.3.14.
Loxapac 4.6.1.
Loxapin 4.6.1.
Loxitane C 4.6.1.
Ludiomil 5.1.8.1.
Luffariellolide 11.16.22.
Luffolide 11.16.22.
Luminal 2.6.1.3.
Luncidril 9.7.
LY 188544 6.12.
LY 188545 6.12.
LY 188546 6.12.
LY 210073 11.16.22.
LY 255283 11.16.22.
LY 292728 11.16.22.
Lyorodin 4.1.3.6.
Lyorodin depot 4.1.3.6

M

Mabron 10.9.1.
Madar 3.3.8.
Madopar 7.3.1.2.
Majeptil 4.1.3.3.

Scanned with OKEN Scanner

Mallorol 4.1.2.1.
Mancon 5.1.4.1.3.
Manegan 5.1.10.4.
Manolide 11.16.22.
Maprolu-50 5.1.8.1
Maprotilin 5.1.8.1.
Marplan 5.2.1.6.
Marsilid 5.2.1.5.
Maxicam 11.12.3.
Maxiton 8.2.2.
MDL-035 11.16.14.
MDL-72974 5.2.4.6.
Mebanazine 5.2.1.2.
Meclofenoxat 9.7.
Meclofenoxati hydrochloridum 9.7.
Meclomen 11.5.3.
Mecloqualone 2.7.3.
Medazepam 3.3.5.
Medinal 2.6.1.2.
Mefensin carbamat 3.1.
Megalectil 4.1.3.4.
Megasedan 3.3.5.
Megimide 8.5.
Melaminosulfona 11.10.1.4.
Melcril 4.1.2.1.
Melitracen 5.1.6.1.
Memantine 7.2.3.3.
Meperidina 10.7.1.1.
Mephenesine 3.1.
Mephenytoina 6., 6.4.3.
Mephobarbital 2.6.
Mepiprazole 3.4.7.
Meprobamat 3.1., 3.1.1.
Meprotam 3.1.1.
Meptazinol 10.10.1.
Meptid 10.10.1.
Meralen 11.5.4.
Meridilum 8.4.
Meritol 5.1.10.3.
Mervan 11.2.2.
Mesantoin 6.4.3.
Mesoridazina 4.1.2.2.
Mesoridazine 4.1.2.2.
α - Metadol 10.8.
β - Metadol 10.8.
Metadona 10.7., 10.8., 10.8.2.
Metamfetamine 8.2.3.
Metamin 4.2.2.
Metamisole sodium 11.10.1.5.
Metamphex 8.2.3.
Metapromaxina 4.1.1.4.
Met-Encefalina 10.12.
Methadone hydrochloride 10.8.1.
Methagualon 2.7.1.
Metharbital 2.6.
Methazolamide 6.11.
Methendrine 8.2.3.
Methohexital 1.2.1.2.
Methoxyflurane 1.1.4.3.
Methsuximida 6.
Methsuximide 6.8.2.
Methylpentynol 2.3.4.
Methylphenidate hydrochloride 8.4.
Methyprylon 2.4.2.
Metian 11.2.23.
Metoclopramide 4.8.
Metopon 10.3.5.
Metralindolum 5.1.9.2.
Metrazol 8.13.
Mialgin 10.7.1.1.
Miansan 5.1.2.1.
Mianserin 5.1.2.1.
Micalitum 5.4.1.
Midazolam 3.3.22.
Milacemide hydrocloride 6.14.5.
Milontin 6.8., 6.8.1.
Miltown 3.1.
Minalfene 11.3.4.
Moban 4.7.2.
Mobilex 11.12.2.
Moclobemide 5.2.4.3.
Modal 4.8.1.
Modecat 4.1.3.7.
Moditen 4.1.3.6.
Moditen decanoat 4.1.3.7.
Mofebutazone 11.10.2.5.
Mofesal 11.10.2.5.
Molindon 4.7.2.
Monazone 11.10.2.5.
Moradol 10.5.2.
Morazone 11.10.1.8.
Morfina 10., 10.1.1., 10.1.1.1., 10.1.1.2., 10.1.1.3., 10.1.1.4., 10.2.1., 10.2.1.2.
Morfină cu atropină 10.2.1.2.
Morfinan 10.2.1., 10.5.
Morniflumat 11.6.4.
Morsuximide 6.8.3.
Movergan 7.3.2.1.
Movirene 11.1.11.
Multipax 3.2.1.
Muskel Trancopal 3.4.4.
Mylepsin 6.2.1.
Mysoline 6.2.1.

N

Nabumeton 11.
Nacom-100 7.3.1.1.
Nafazatrom 11.10.1.12.
Nalbuphine 10.3.6.

Scanned with OKEN Scanner

Nalorfina 10.2.1., 10.4., 10.6.
Nalorphine 10.4.
Napoton 3.3.1.
Naprosin 11.3.9.
Naprosyn 11.3.9.
Naproxen 11., 11.3., 11.3.9.
Narcamon 1.2.4.2.
Narcozep 2.9.2.
Nardil 5.2.1.1.
Narphen 10.6.2.
Natrii bromidum 2.1.4.
Natrium oxybutyricum 1.2.4.1.
Navane 4.2.4.
Nadeltran 4.1.1.8.
Nefazadone 5.1.10.9.
Nemactil 4.1.2.3.
Neopiran 11.10.1.6.
Neulactil 4.1.2.3.
Neuleptil 4.1.2.3.
Neurocil 4.1.1.6.
Neuroplegil 4.1.1.1.
Neurotop 6.6.1.
Nialamid 5.2., 5.2.1.7.
Niamid 5.2.1.7.
Nifenazona 11.10.1.6.
Niflam 11.6.4.
Niflan 11.3.14.
Nifluril 11.6.3., 11.6.4.
Niketamid 8.11.
Niketamide 8.11.
Nimetazepam 2.9.3.
Niprofazone 11.10.1.7.
Nitecapone 7.3.3.1.
Nitrazepam 2.9.1.
Nisentil 10.7.1.2.
Nizafenone 9.2.
Nobriu 3.3.5.
Nobrium 3.3.5.
Noctamid 3.3.14.
Noludar 2.4.2.
Nomifensine 5.1.10.3.
Nootropil 9.1., 9.1.1.
Noramidopirinmetansulfonat de sodiu 11.10.1.5.
Noramidopyrinimetansulfonas natricus 11.10.1.5.
Noraminofenazona 11.10.1.5.
Nordazepam 3.3.8., 3.3.13.
Norfin 10.4.
Norflex 7.1.3.1.
Norimipramine 5.1.1.4.
Normison 2.9.7.
Normorfină 10.2.1., 10.4.
Nortriptilina 5.1.
Novalgin 11.10.1.5.
Novamilsulphon 11.10.1.5.
Noveril 5.1.3.1.
Novodorm 2.9.10.
Novopone 11.6.3.
Novoridazine 4.1.2.1.
Novoxapam 3.3.3.
Noxiptilina 5.1.4.1.3.
Nozinan 4.1.1.6.
NS-398 11.16.20., 11.16.21.
Nubain 10.3.6.
Numbon 2.9.1.
Numorphan 10.3.2.

O

Oldagen 4.1.4.1.
Operidine 10.7.1.5.
Opiran 4.4.2.
Opiu 10.1.1.
Opium 10.1.1.
Opren 11.3.12.
Optalgin 11.10.1.5.
Oraflex 11.3.12.
Orap 4.4.2.
Orap forte 4.4.2.
Orbinamon 4.2.4.
Orphenadrine citrate 7.1.3.1.
Orudis 11.3.7.
Osodent 11.7.2.
Ossazin 11.16.12.
Oxacarbazepine 6.6.3.
Oxametacin 11., 11.9., 11.9.3.
Oxanamide 3.4.6.
Oxaprozin 11.3.11.
Oxazepam 3.3.3., 3.3.4., 3.3.19., 6.5., 6.5.3.
Oxazepam succinat de sodiu 3.3.4.
Oxazolam 3.3.17.
Oxibutirat de litiu 5.4.2.
Oxicodonă 10.2.1., 10.3.4.
Oximorfonă 10.2.1., 10.3.2.
Oxypertin 4.7.3.
Oxyphenbutazone 11.10.2.3.

P

Paduden 11.3.1.
Palfium 10.11.2.
Pamedon 10.7.3.3.
Pamergan P 100 10.7.1.1.
Panadol 11.14.1.
Panalgin 10.10.2.
Panectyl 4.1.1.8.

Scanned with OKEN Scanner

Pantogam 9.8.
Paracetamol 11., 11.14.1.
Paracetamol mixtur 11.14.1
Paradionc 6.3.2.
Paraldehida 2.2.1.
Parametbadiona 6., 6.3.2.
Paramidin 11.16.8.
Parkes Plus 7.1.4.3.
Parkinsan 7.3.2.2.
Parks 12 7.1.4.3.
Paroxetinc 5.3.3.
Pasaden 4.1.4.1.
Pasalin 11.11.1.
Paxalgesic 10.11.1.
Paxipam 3.3.13.
Paxor 3.3.16.
Peganone 6.4.4.
Pemedolac 11.8., 11.8.2.
Permitil 4.1.3.6.
Pemoline 8.12.
Penfluridol 4.4.4.
Pentaeritroleloral 2.2.4.
Pentazocina 10.6., 10.6.1.
Pentetrazol 6,8.13.
Penthrane 1.1.4.3.
Pentobarbital 2.6.
Pentobarbital sodium 2.6.3.1.
Pentoil 11.16.9.
Pentothal 1.2.1.4.
Pentylentetrazol 6.
Peragit 7.1.4.1.
Perclusone 11.10.2.2.
Percodan 10.3.4.
Pergolide 7.2.1.4.
Perlapine 3.4.2.
Periciazina 4.1.2.3.
Perimetazina 4.1.2.5.
Perisoxal 11.16.5.
Perphenazina 4.1.3.5.
Pertofran 5.1.1.4.
Pervitin 8.2.3.
Petidina 10.7., 10.7.1.1.
Petilin 6.9.
Petinimid 6.8.4.
Petinutin 6.8.2.
Petrichloral 2.2.4.
Phadialothan 1.1.3.3.
Phenacemide 6.7.1.
Phenacetina 11.14.2.
Phenazocine 10.6.2.
Phenelzine 5.2.1.1.
Phenergan 4.1.1.9.
Phenhydan 6.4.1.
Phenobarbital 2.6., 2.6.1.3.
Phenobarbital sodium 2.6.1.4.
Phenoperidine 10.7.1.5.
Phensuximida 6., 6.8.1.
Phenylbutazonum 11.10.2.1.
Phenylpiperidone 10.7.3.3.
Phenurone 6.7.1.
Phetenylate 6.
Phenytoin 6,4.1.
Phrenilin 2.6.2.1.
Pimozide 4.4.2.
Pinazepam 3.3.11.
Pipebuzone 11.10.2.9.
Piperacetazina 4.1.2.4.
Piperylone 11.10.1.11.
Pipofezine 5.1.10.1.
Piracebral 9.1.1.
Piracetam 9.1., 9.1.1.
Piramem 9.1., 9.1.1.
Pirazolac 11.2.11.
Piribendil 7.2., 7.2.2.1.
Piridolan 10.7.3.1.
Piritinol 9.4.
Piritramide 10.7.3.1.
Pirlindole 5.1.9.1.
Pirocrid 11.3.15.
Pirorheum 11.12.1.
Piroxicam 11.12.1.
Pirprofen 11.3.5.
Plegicil 4.1.1.5.
Plegomazin 4.1.1.2.
Plexonal 2.6.2.1.
Ponstan 11.5.1.
PPA 11.2.13.
Pramiracetam 9.1.2.
Pranoprofen 11.3.14.
Pravidel 7.2.1.1.
Prazepam 3.3.12., 6.5.3.
Prazinil 5.1.1.1.
Presuren 1.2.3.1.
Pridinol 7.1.4.3.
Primidon 6.2.1.
Primidone 6.2.1.
Prinalgin 11.2.2.
Prisotinol 9.4.
Probon 11.16.13.
Proclorperazina 4.1.3.1.
Procyclid 7.1.4.2.
Procyclidine hydrochloride 7.1.4.2.
Prodorm 2.6.3.3.
Progabide 6., 6.13.1.
Proglumetacin 11., 11.2.15.
Proketazine 4.1.3.9.
Proketazine maleat 4.1.3.9.
Prolintane hydrochloride 8.2.6.
Prolixan 11.16.15.
Promazina 4.1.1.1.
Prometazin 4.1., 4.1.1.9.
Pronoctan 3.3.14.
Propanidid 1.2.2.1.
Propiram 10.7.3.4.

Scanned with OKEN Scanner

Propofol 1.2.4.4.
Propoxyphene hydrochlorile and Acetaminophen 10.11.1.
Propyphenazone 11.10.1.10.
Proquazone 11.13.2.
Prosoline 6.2.1.
Protacine 11.2.15.
Protazin 4.1.1.9.
Protoxid de azot 1.1.1.
Protriptilina 5.1.
Protriptyline 5.1.4.2.1.
Prozac 5.3.1.
Prozin 4.1.1.2.
Pseudopterosin 11.16.22.
Psicodelta 8.12.
Psicoperidol 4.3.2.
Psicronizer 5.1.10.3.
Psigodal 3.4.7.
Psymod 4.1.2.4.
Psyquil 4.1.1.3.
Pulbere de opiu 10.1.1.1., 10.1.1.3.
Pulbere de opiu şi ipeca 10.1.1.3.
Puphemidum 6.8., 6.8.5.
Pyrazidol 5.1.9.1.
Pyritinol 9.4.

Q

Quazepam 2.9.6.
Quercetol 11.16.22.
Quiactin 3.4.6.
Quide 4.1.2.4.

R

Ralitolina 6.14.3.
Randutil 11.2.16.
Rangasil 11.3.5.
Ranitidina 11.2.13.
Rapidal 2.6.3.3.
Rapifen 10.7.2.4.
Raporan 3.3.5.
Ravalgene 11.10.1.7.
Reactivan 8.3.
Redeptin 4.4.1.
Refen 11.2.5.
Remeflin 8.7.
Remethan 11.2.5.
Remoxipride 4.8.2.
Repeltin 4.1.1.8.
Represil 11.10.2.6.
Rescaps-D 7.1.2.1.
Resmit 3.3.5.
Restoril 2.9.7.
Retilon 11.16.16.
Rezerpina 4.9.
Rewodina 11.2.5.
Rewodina 100 retard 11.2.5.
Rheumanol 11.10.2.1.
Rheumavek 11.2.5.
Rheumopyrin 11.10.2.1.
Rheumon 11.5.5.
Rheumox 11.16.15.
Rhumalgan 11.2.5.
Ridaura 11.15.2.
Rimazolium metilsulfat 11.16.13.
Rimcazole 4.5.1.
Riscalon 11.2.12.
Ritalin 8.4.
Rivotril 6.5.1.
Ro 13-5057 9.1.3.
Ro 15-1788 6.5.2.
Ro 16-6327 7.3.2.2.
Ro 40-7592 7.3.3.3.
Rocador 11.10.2.8.
Rohypnol 2.9.2.
Roipnol 2.9.2.
Romecor 8.10.
Romergan 4.1.1.9.
Romparkin 7.1.4.1.
Ronyl 8.12.
Roscal 4.1.3.11.
Rosimon-neu 11.10.1.8.
Roxicam 11.3.1.
Rudotel 3.3.5.
Rupan 11.3.1.
Rutozid 11.16.22.

S

Safra 5.2.1.3.
Safrazine 5.2.1.3.
Safrol 11.2.20.
Salicilamida 11.1.9.
Salicilat de fenazona 11.10.1.2.
Salicilat de fenil 11.1.
Salicilat de imidazol 11., 11.1.2.
Salicilat de metil 11.1., 11.1.3.
Salicilat de sodiu 11.1., 11.1.1.
Saliform 1.1.3.1.
Sapilent 5.1.1.5.
Saroten 5.1.4.1.1.
Satridex 11.5.4.

Scanned with OKEN Scanner

SC-41930 11.16.22.
Scalaradial 11.16.22.
Scopolamina 7.1.
Secobarbital 2.6.
Secobarbital sodium 2.6.3.2.
Secomanoalide 11.16.22.
Sedalgol 11.16.8.
Sedantoinal 6.4.3.
Sedapin 10.6.4
Sedatival 3.3.7.
Seduxen 3.3.2.
Selegilin 5.2.
Selegilinum 7.3.2.1.
Selenit de sodiu 11.16.22.
Selenocisteina 11.16.22.
Selenomethylene blue 11.16.22.
Selenometionina 11.16.22.
Selezen 11., 11.1., 11.1.2.
Semap 4.4.4.
Sepazon 3.3.18.
Serenal 3.3.17.
Serentil 4.1.2.2.
Sériel 3.3.25.
Serpatonil 8.4.
Sertraline 5.3.2.
Sifenol-80 11.14.1.
Sigmadyn 8.12.
Sindromid 8.12.
Sinemet 7.3.1.2.
Sinquan 5.1.5.1.
Sintalgon 10.8.1.
Siplarol 4.2.2.
Siqualine 4.1.3.7.
Siqualone 4.1.3.6.
Siquil 4.1.1.3.
Sirop de codeină 10.2.2.
Sirop de opiu 10.1.1.5.
SKF 10047 10.6.
SKF 86002 11.
SL 800750 - 23 N 2.8.1.
Sodium hydrogen bis 2-propylpentoate 6.9.
Solantal 11.16.2.
Solatran 3.3.19
Solutio cloroformi 0,05% 1.1.3.1.
Somelin 2.9.8.
Songar 2.9.10.
Sonin 2.9.13.
Soripal 11.2.23.
Sormodren 7.1.2.3.
Sotilen-20 11.12.1.
Spiperona 4.3.5.
Spiroperidol 4.3.5.
Spiropitan 4.3.5.
Stadol 10.5., 10.5.2.
Stangyl 5.1.1.5.
Stelazine 4.1.3.2.
Stilnox 2.8.1.
Stimol 8.12.
Stiripentol 6.14.1.
Stresam 3.4.3.
Stricnina 8.14.
Strontii bromidum 2.1.5.
Sublimaze 10.7.2.1.
Sufenta 10.7.2.3.
Sufetanil 10.7., 10.7.2.3
Sulfasalazina 11., 11.1.10.
Sulfat de atropină 7.1.1.1.
Sulfat de stricnină 8.14.
Sulindac 11.2.20.
Sulpiride 4.8., 4.8.1.
Supergotal 8.13.
Suprofen 11.3.8.
Surgam 11.3.10.
Surodil 5.2.4.4.
Sursum 5.2.1.4.
Survector 5.1.4.1.3.
Suxinutin 6.8.4.

T

T-614 11.16.20., 11.16.22.
Tablete expectorante 10.2.2.2.
Tacitin 3.4.1.
Tacitine 3.4.1.
Tafil 3.3.23.
Talbutal 2.6., 2.6.2.6.
Tamilan 8.12.
Tanderil 11.10.2.3.
Taractan 4.2.1.
Tasedan 2.9.9.
Tasmolin 7.1.4.4.
Tavor 6.6.1.
Tegretol 6.6.1.
Temazepam 2.9.7.
Temesta 3.3.7.
Temodal 2.9.6.
Tenoxicam 11.12.2.
Teobromina 8.1.1.
Teofilina 8.1.1.
Teoremac 11.2.14.
Tepoxalin 11.3., 11.11.3.
Teracian 4.1.1.7.
Thalamonal 10.7.2.1.
Theraflu 11.10.1.11.
Thiobutabarbital 1.2.1.3.
Thiopental 1.2.1.4.
Thiopentone sodium 1.2.1.4.
Thiopropazat 4.1.3.10.
Thioproperazine 4.1.3.3.
Thombran 5.1.10.4.

Scanned with OKEN Scanner

Thymeol 5.1.6.1.
Tiadipona 3.3.21.
Tiameptine 5.3.6.
Tiaramide 11.16.2.
Ticnor 3.3.20.
Tifluadom 10.11.5.
Tilcotil 11.12.2.
Tilibac 10.11.5.
Tilidine 10.11.5.
Tilur 11.2.16.
Timegadin 11.16.18.
Tinctura de opiu 10.1.1.4., 10.1.1.5.
Tiopental 1.1.1., 2.6.
Tioridazin 4.1.2.1.
Tioridazina 4.1.2., 4.1.2.1., 4.1.2.2.
Titixen 4.2.4.
Tioxantena 4.2.
Tofenacin 5.1.10.2.
Tofisopam 3.3.25.
Tolectin 11.2.8.
Tolestan 3.3.18.
Tolfacine 5.1.10.2.
Tolmetin sodium 11.2.8.
Tolniflumat 11.6.5.
Toloxatone 5.2., 5.2.4.1.
Tolvin 5.1.2.1.
Tonazocine mesylate 10.6.3.
Topiramate 6.14.2.
Tormosyl 11.13.3.
Tradon 8.12.
Tramadol 10.9.1.
Tramal 10.9.1.
Tranilsat 11.12.1.
Trankimazin 3.3.23.
Transabun 5.1.6.1.
Transamina 5.2.
Tranxene 3.3.15., 6.5.3.
Tranxilium 3.3.8., 3.3.15.
Tratul 11.2.5.
Trazodone 5.1.10.4.
Trepal 6.3.1.
Trepidan 3.3.12.
Triad 2.6.2.1.
Triazolam 2.9.10.
Tribuzone 11.10.2.7.
Triclofos sodium 2.2.6.
Trifluoperazin 4.1.3.2
Trifluoperazine 4.1.3.2.
Trifluperidol 4.3.2.
Triflupromazine 4.1.1.3.
Trihexyphenidyl hydrochloride 7.1.4.1.
Trilafon 4.1.3.5.
Trimeprazin 4.1.1.8.
Trimetadiona 6., 6.3.1.
Trimipramine 5.1.1.5.
Triptafen-M 4.1.3.5.
Trittico 5.1.10.4.
Trivastal 7.2.2.1.
Tropacin 7.1.2.2.
Tropapride 4.8.2.
Tropesine 11., 11.2.17.
Truxil 4.2.1.
Tryptizol 5.1.4.1.1.
Tuinal 2.6.2.2.
Tusomag 10.2.2.
Tuss-Ade 7.1.2.1.
Tybamat 3.1.3.
Tyrulen 4.1.3.4.

U

U-50488 10.11.5.
Ulei de Sassafraz 11.2.20.
Ulei de Wintergreen 11.1.
Urbanyl 3.3.24.

V

Validil 11.10.2.3.
Valinil 3.3.5.
Valium 3.3.2.
Vallimida 8.10.
Valoron 10.11.5.
Valproat de calciu 6.9.
Valproat de sodiu 6.9.
Valpromide 6.9.
Vandid 8.10.
Vectarion 8.6.
Vectren 11.12.3.
Vegesan 3.3.8.
Venlafaxine 5.1.10.8.
Veronal sodic 2.6.1.2.
Verstadol 10.5.2.
Verstran 3.3.12.
Vespin 4.1.1.3.
Viadril 1.2.3.1.
Vicilan 5.1.10.5.
Vigabatrin 6., 6.13.2.
Villescon 8.2.6.
Viloxazine 5.1.10.5.
Viregyt 7.2.3.1.
Viregyt-K 7.2.3.1.
Vitaphren 2.6.2.2.
Vivactil 5.1.4.2.1.
Vivactyl 5.1.4.2.1.
Vivalan 5.1.10.5.
Vivarint 5.1.10.5.

Scanned with OKEN Scanner

Volitol 8.12.
Volnarcon 1.2.4.2.
Voltaren 11.2.5.
Voltaren Emulgel 11.2.5.
Voltaren rapid 11.2.5.
Voltarol 11.2.5.

X

Xanor 3.3.23.

Z

Z 4105 9.3.
Zactanc 10.10.2
Zarontin 6.8., 6.8.4.
Zepelin 11.10.2.6.
Zolpidem 2.8., 2.8.1.
Zomepirac sodium 11.2.7.
Zonisamide 6.14.6.
Zopiclone 2.10.1.

W

Wy-50295 11.3.9., 11.6.22., 11.7.4.

Scanned with OKEN Scanner

NOU

Stimate cititor,

Aveți posibilitatea de a achiziționa orice lucrare a **Grupului Editorial ALL** beneficiind de avantajele şi reducerile de preț oferite de Departamentul Distribuție:

- pentru o comandă de minimum 3 cărți beneficiați de o reducere de 10%
- indiferent de valoarea comenzii, taxele poştale vor fi suportate de editură
- plata se va efectua la primirea coletului poştal

informații și comenzi de carte

PRIN POȘTĂ

Destinatar:

Editura ALL

Departamentul Distribuție
str.Carol Knappe 20, sector 1,
78221 - Bucureşti.
Telefon: +40 - (0)1 - 312 7990
+40 - (0)1 - 223 3244
Fax: +40 - (0)1 - 312 7795

Scanned with OKEN Scanner

„Chimie farmaceutică", realizare a prof. univ. dr. Gheorghe Dănilă de la Universitatea de Medicină și Farmacie din Iași, se adresează farmaciștilor și studenților de la facultățile de profil, fiind structurată în conformitate cu cursul universitar.

Volumul I cuprinde medicamentele cu acțiune asupra sistemului nervos central (anestezice generale, hipnotice și sedative, tranchilizante, neuroleptice, antidepresive, antiepileptice, antiparkinsoniene, stimulante ale sistemului nervos central, nootrope), analgezice opioide, analgezice neopioide, antipiretice și antiinflamatoare nesteroidiene.

După o scurtă prezentare a grupei farmacologice respective, cuprinzând și date privind stadiul actual și direcțiile de cercetare în domeniu, expunerea substanțelor farmaceutice este concepută după criteriul clasificării chimice. Pentru fiecare sunt prezentate unul sau mai multe produse farmaceutice, inclusiv cele aprobate utilizării terapeutice din țara noastră, conținutul în principiu activ și firma producătoare.

coperta: Dominic Cerna

ISBN 973-9156-44-

Scanned with OKEN Scanner